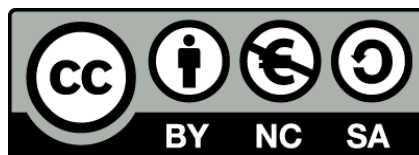




UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**Temperatura, Oximetría Cerebral
y Disfunción Cognitiva Postoperatoria (DCPO)
en pacientes intervenidos de Prótesis Total de Rodilla
(PTR) con anestesia intradural. Estudio prospectivo**

Fátima Salazar García



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – Compartir Igual 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – Compartir Igual 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0. Spain License.**

Tesis doctoral

**Temperatura, Oximetría Cerebral y
Disfunción Cognitiva Postoperatoria
en pacientes intervenidos de Prótesis
Total de Rodilla con anestesia
intradural. Estudio prospectivo.**

DOCTORANDO: *Fátima Salazar García*

DIRECTORA: *Dra Neus Fàbregas Julià*

Barcelona, Abril de 2015

*“La mente que se abre a una nueva idea
jamás volverá a su tamaño original”*

Albert Einstein

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar creo que es merecido un agradecimiento a mis padres, que me han dado la libertad de trazar mi propio camino, pero siempre haciendo hincapié en que la vida nos tratará como nosotros la tratemos a ella, por lo que debemos ser honrados en nuestras decisiones y actuaciones. Somos lo que somos por ellos. Gracias.

No olvido la ilusión con que mi familia acogió que me decidiera a hacer este estudio, cómo les explicaba los avances, cómo un “hallazgo” llevaba a plantearnos otra pregunta.....cómo había despertado su interés.... Esto ha sido un estímulo para conseguir llegar al final del camino con la presentación de esta Tesis Doctoral. Pero sin olvidar tampoco el tiempo que les he robado, ese tiempo que podría haber dedicado a mi marido y a mis dos hijas y por lo que les estoy agradecida.

Quiero agradecer el trabajo realizado a todo el equipo que ha formado parte del estudio desde su diseño. Entre ellos, los miembros de la Unidad de Rodilla, Teresa Boget y Marta Doñate por el estudio neuropsicológico de los pacientes, y Julia que cuidó con exquisito mimo de nuestros pacientes en el postoperatorio. El hecho de haber sido un equipo multidisciplinario podía conllevar una cierta descoordinación pero no ha sido así. Ha sido un verdadero placer trabajar con todos ellos.

Quiero agradecer de manera especial las horas que me ha dedicado Ferran, muchas veces de su tiempo, explicándome con paciencia el por qué de la estadística que debíamos aplicar en el análisis del estudio. Estas innumerables reuniones dieron lugar a que se consolidara una amistad.

Por supuesto también quiero expresar mi agradecimiento a las personas que no formaban parte del estudio y han facilitado que lo pudiéramos llevar a cabo. Me refiero a personal de enfermería de quirófano y mis compañeros de especialidad. Muchas gracias a todos.

He dejado para el último lugar a la Directora de la Tesis....Neus Fàbregas. Ella puso en mis manos el primer monitor de oximetría INVOS y, a partir de aquí, empezamos a plantearnos muchos “por qué”..... Diseñamos el estudio y ha sabido respetar mi ritmo, ha confiado en mí, ha sabido orientarme y ha sabido cómo y cuándo debía darme el estímulo necesario para seguir adelante. Se ha entregado incondicionalmente y ha sabido resolver las situaciones complicadas. Y algo más que una relación cordial se ha convertido en amistad. Gracias por todo Neus.

A mi familia

1. PRESENTACIÓN.....	11
2.- INTRODUCCIÓN.....	15
A.- Reserva cognitiva y Disfunción cognitiva postoperatoria.....	17
B.- Control intraoperatorio de la temperatura corporal.....	27
C.- Oximetría cerebral medida por espectrofotometría óptica.....	29
C.1- SrO₂ y Disfunción Cognitiva.....	31
3.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	33
4.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	39
Primera parte.....	41
Segunda parte.....	43
5.- RESULTADOS.....	47
Primera parte.....	49
Segunda parte.....	54
6.- DISCUSIÓN.....	61

7.- CONCLUSIONES.....	71
------------------------------	-----------

8.- APÉNDICE.....	77
--------------------------	-----------

Apéndice 1.....	79
------------------------	-----------

Apéndice 2.....	81
------------------------	-----------

9.- BIBLIOGRAFÍA.....	83
------------------------------	-----------

10.- ANEXO.....	95
------------------------	-----------

Artículo 1.....	97
------------------------	-----------

F. Salazar, M. Doñate, T. Boget, A. Bogdanovich, M. Basora, F. Torres y N. Fàbregas. *Intraoperative warming and post-operative cognitive dysfunction after total knee replacement.*
Acta Anaesthesiol Scand 2011; 55:216-222.

Artículo 2.....	107
------------------------	------------

Fátima Salazar, Marta Doñate, Teresa Boget, Ana Bogdanovich, Misericordia Basora, Ferran Torres, Isabel Gracia y Neus Fàbregas. *Relationship between intraoperative regional cerebral oxygen saturation trends and cognitive decline after total knee replacement: a post-hoc analysis.*
BMC Anesthesiology 2014; 14:58

1. PRESENTACIÓN

La artrosis en general y la de rodilla en particular es una patología muy frecuente en la población de edad avanzada y tiene una repercusión social importante.

Los avances en la práctica de la anestesia y el establecimiento de técnicas mínimamente invasivas en cirugía, conllevan una disminución en la morbimortalidad y a que nos encontremos, cada vez con mayor frecuencia, con pacientes quirúrgicos de edad más avanzada y con mayor número de enfermedades asociadas.

En nuestra práctica asistencial tratamos con una gran cantidad de pacientes sometidos a cirugía ortopédica y nos llamaba la atención que algunos pacientes, tras la retirada del torniquete de isquemia, se sumían en un estado de somnolencia no relacionado con la administración de ansiolíticos ni cambios tensionales. Por un lado pensamos en la posibilidad de controlar de algún modo el consumo metabólico cerebral de oxígeno de estos pacientes para conocer si la retirada del torniquete y el paso a sangre de determinadas sustancias se traduciría a nivel cerebral. Para ello, valoramos aplicar una monitorización no invasiva que veníamos utilizando en las intervenciones de cirugía cardíaca, cirugía torácica, carotídea o neurocirugía: la “saturación regional cerebral de oxígeno”.

Por otro lado, revisando la literatura publicada sobre la disfunción cognitiva postoperatoria y su elevada incidencia en la población de cirugía ortopédica, nos planteamos estudiarla en nuestros pacientes. Lo conseguimos gracias a la colaboración de los neuropsicólogos clínicos de nuestro hospital, que escogieron las mejores pruebas para valorar la situación cognitiva de nuestra población en estudio.

Al formar parte de un grupo multidisciplinario, nos planteamos también la pregunta de si el mantener cierto grado de hipotermia durante la cirugía podría ser un factor beneficioso para nuestros pacientes.

Todo ello nos llevó a diseñar un estudio que se pudo llevar a cabo gracias a la obtención de una beca FIS (FS05/0066): “*Temperatura, Oximetría Cerebral y Disfunción Cognitiva Postoperatoria (DCPO) en pacientes intervenidos de Prótesis Total de Rodilla (PTR) con Anestesia Intradural. Estudio prospectivo*” y nos ha permitido realizar dos publicaciones:

- Salazar et al. *Intraoperative warming and post-operative cognitive dysfunction after total knee replacement*. Acta Anaesthesiol Scand 2011; 55:216-222.

- Salazar et al. *Relationship between intraoperative regional cerebral oxygen saturation trends and cognitive decline after total knee replacement: a post-hoc analysis*.

BMC Anesthesiology 2014; 14:58.

Estos dos trabajos han contribuido en el conocimiento de la aparición de disfunción cognitiva en nuestra población. Han reflejado que una parte importante de los pacientes manifiestan trastornos de memoria, de ansiedad, depresión y quejas subjetivas de concentración independientemente de la disfunción cognitiva. Han corroborado que la hipotermia extrema o la temperatura superior a 36° facilitan la aparición de declive cognitivo, y han objetivado que la asimetría en la tendencia de los valores de la saturación regional cerebral de oxígeno pueden indicar el riesgo de isquemia cerebral y de posterior aparición de declive cognitivo.

2. INTRODUCCIÓN

A. Reserva cognitiva y Disfunción cognitiva postoperatoria.

Los cambios estructurales y funcionales, asociados a la edad avanzada, implican que el sistema nervioso central (SNC) del anciano pueda tener disminuida la reserva funcional, lo que les hace más susceptible a padecer “Disfunción Cognitiva Postoperatoria” (DCPO)¹⁻⁴ incluso tras cirugía no cardíaca.

Estudios de Resonancia Magnética Funcional ayudan a comprender el concepto de “reserva cognitiva”, que va asociada a una menor atrofia cortical y a una permanencia de múltiples sinapsis neuronales activas en el cerebro a pesar del transcurso de los años. Su presencia puede ser capaz de frenar la traducción clínica de neuropatologías como la enfermedad de Alzheimer⁵. La posibilidad de identificación de la trayectoria cognitiva preoperatoria de los pacientes está adquiriendo cada vez más importancia en los estudios más recientes publicados sobre disfunción cognitiva postoperatoria en anestesiología⁶.

El diagnóstico de DCPO es complejo y requiere la realización de diferentes pruebas neuropsicológicas que valoran áreas cognitivas específicas. No existe un consenso sobre el tipo y número de pruebas a emplear y en el sistema de clasificación, pero la mayoría de estudios siguen la propuesta que publicó en 1998 el “Grupo de estudio internacional sobre disfunción cognitiva” (ISPOCD)³ (Tabla 1). El objetivo es la exploración de distintos dominios cognitivos: atención, concentración, función ejecutiva, memoria verbal y abstracción neuroespacial³.

Tabla 1

Pruebas Neuropsicológicas aplicadas por el ISPOCD para la valoración global de DCPO³.

<i>Visual Verbal Learning Test</i>	<i>Concept Shifting Task</i>
<p>Basado en el recuerdo auditivo de palabras de Rey, en que se evalúa la capacidad del paciente de memorizar 15 palabras después de tres ensayos, y su recuerdo 15-25 minutos después. Este test provee una medida de la memoria declarativa del paciente y del trabajo de la memoria a corto plazo.</p>	<p>Basado en el Trail Making Test, este test consiste en 16 círculos estandarizados con números, letras o ambos, que deben ser tachados en un patron predefinido específico. Es temporizado y da una indicación de las habilidades.</p>
<i>Stroop Colour Word Test</i>	<i>Letter Digit Coding Test</i>
<p>Consiste en decir el color de palabras escritas en diferente color que la palabra representa (ej: “rojo” es escrita en color azul en vez de rojo y la respuesta correcta sería azul). Este test es extensamente usado y tiene varias variaciones, y se considera que evalúa la atención selectiva, flexibilidad cognitiva y rapidez de procesamiento, que provee una impresión de la función ejecutiva.</p>	<p>Basado en el Symbol Digit Substitution Task, el test muestra 9 letras con un número asignado a cada letra. El paciente entonces llena el número que falta en las filas de líneas horizontales de letras con una casilla vacía. El paciente completa todo lo que puede en un minuto. La prueba evalúa la velocidad de procesamiento y evalúa la combinación de dominio cognitivo tales como exploración visual, percepción, memoria visual y funciones motoras.</p>

Para poder valorar un deterioro general así como un déficit severo en pocos tests este grupo definió la DCPO como:

- Una *Z-score combinada* > 2 o
- Una *Z-score* > 2 para dos pruebas o más.

Este grupo destacó la importancia de la incorporación de un grupo “control” en todos los estudios que analizan la DCPO, ya que es el único modo de eliminar el “efecto aprendizaje” inherente a la repetición de las mismas pruebas en diferentes tiempos⁴.

Este análisis se ha empleado en la mayoría de estudios posteriores y nosotros lo utilizamos en nuestro estudio.

Este cuadro clínico muestra un declive en la función cognitiva, marcada por una pérdida de memoria y dificultad en la concentración, y puede conllevar la pérdida de la autonomía y la independencia cuando se trata de pacientes de mayor edad. La detección de DCPO en la primera semana del postoperatorio puede llegar al 25% de los pacientes a partir de 60 años y al 15% en pacientes más jóvenes^{3,4,7}; los pacientes intervenidos de cirugía ortopédica y traumatológica tienen un alto riesgo de sufrir DCPO^{1,4,8,9} y, tras cirugía protésica de rodilla, la incidencia publicada es igual o superior al 25%¹.

Aunque la etiología no está completamente establecida, se ha encontrado asociación entre anestesia, cirugía de larga duración, dolor postoperatorio mal controlado, presencia de infecciones postoperatorias y edad avanzada en la aparición de DCPO^{3,4}. De todos modos, en la mayoría de los estudios publicados sólo la edad parece ser un factor de riesgo independiente de persistencia de síntomas a los 3 meses tras la cirugía^{1,3,9-12}. Es interesante destacar que la incidencia de DCPO y el grado de disfunción son similares en los estudios realizados en pacientes intervenidos con anestesia locoregional vs anestesia general^{7,10,13,14}.

Tras la realización de diferentes estudios tomando como base las pruebas neuropsicológicas propuestas por el ISPOCD y su definición “global”, algunos autores propusieron una clasificación más selectiva del declive cognitivo. En un estudio de Monk y col¹¹, incluyendo más de 1000 pacientes sometidos a cirugía no cardíaca, los mayores de 60 años tuvieron un riesgo mayor de presentar DCPO a los tres meses de la cirugía (12,7%) respecto a los pacientes jóvenes (5,7%) o de mediana edad (5,6%). Price y col¹⁵ en 2008 realizaron un estudio “post-hoc” en un subgrupo de los pacientes del estudio de Monk y col¹¹, y propusieron una clasificación de diferentes tipos y gravedad de declive cognitivo, como alternativa al diagnóstico de DCPO (Tabla 2). Encontraron que a los tres meses de la cirugía persistía un deterioro de la memoria en 13,6% (42 pacientes), un deterioro de la función ejecutiva en 8,4% (26 pacientes) y una combinación de ambos en 2,9% (9 pacientes). Solamente los pacientes con declive de la función ejecutiva (sola o mixta) tenían una limitación clara para su recuperación de la calidad de vida previa. Estos autores emplearon el mismo análisis estadístico que el ISPOCD.

A continuación detallamos la pruebas utilizadas por Price para el estudio de la afectación cognitiva, especificando diferentes aspectos concretos de modificaciones del comportamiento y del declive cognitivo.

Tabla 2

Pruebas Neuropsicológicas aplicadas en el estudio de Price para la valoración de declives cognitivos específicos¹⁵.

Learning and Memory

Visual Verbal Learning

Versión visual de Rey Auditory Verbal Learning. Al paciente se le muestra visualmente 15 palabras y se realizan tres ensayos.

Recuerdo inmediato:
después se les pide que recuerden tantas palabras como sea posible.

Recuerdo retardado:

Evalúa la retención de las palabras aprendidas después de 15-25'.

Esta prueba evalúa la capacidad de aprendizaje y memoria.

Executive Function

Concentration / Processing Speed / Self-Monitoring

Concept Shifting Task, parte C: **Stroop Colour Word Test, parte 3:**

Versión del Trail Making Test que es usada para evaluar la velocidad de procesamiento mental, exploración visual, y la capacidad para ignorar estímulos de distracción. Se requiere una alternancia rápida entre letras y dígitos.

Usada para evaluar la concentración y la capacidad de ignorar estímulos de distracción. El paciente ve palabras que mencionan un color pero están escritas en otro color. El paciente debe decir el color de la palabra y no leer la palabra.

Letter Digit Coding:

Versión de subtest Digit Symbol de Wechsler Adult Intelligence Scale. Usada para evaluar la concentración, velocidad de procesamiento y capacidad visual exploratoria. El paciente ha de hacer coincidir con rapidez nueve letras con nueve símbolos diferentes en un minuto.

La búsqueda de factores de riesgo que puedan favorecer la aparición de DCPO es un campo de investigación completamente abierto y actual. Los estudios de Monk¹¹ realizados en pacientes no sometidos a cirugía cardíaca, señalan a la edad, un nivel educativo bajo, una historia previa de accidente cerebrovascular y la existencia de DCPO al alta hospitalaria como factores predictivos de DCPO transcurridos tres meses de la cirugía.

Los estudios del ISPOCD³ no encontraron que episodios perioperatorios de hipotensión y/o hipoxemia en las primeras 24h estuvieran relacionados con la aparición de DCPO. En estos trabajos de referencia no se determinó la temperatura corporal perioperatoria.

Para aplicar los tests neuropsicológicos de manera válida deben estar adaptados a los diferentes idiomas y culturas. Un test validado en Estados Unidos no se puede utilizar en otro país con diferente idioma y cultura sin realizar estudios previos de confirmación de su validez. Por tanto, nuestros neuropsicólogos adaptaron las pruebas del ISPOCD a las validadas y reconocidas en España.

En la Tabla 3 exponemos la clasificación de las pruebas utilizadas en la primera parte del estudio, y en la Tabla 4 la reagrupación de estas pruebas utilizada en la segunda parte del estudio siguiendo la metodología de Price¹⁵.

Hemos de considerar que en la exploración neuropsicológica que nosotros realizamos durante el análisis preoperatorio (basal) administramos la prueba del vocabulario, que sólo se determina en esta ocasión y sirve para conocer el nivel intelectual de los sujetos. La segunda exploración neuropsicológica la realizamos a los 4 días del postoperatorio (por irse los pacientes de alta a su domicilio de manera precoz), a diferencia del resto de estudios que se realiza en la primera semana. Por este motivo no se les administró la batería de pruebas completa al considerar los neuropsicólogos que los pacientes no estaban en condiciones de realizarla, y así no se sobrevaloraría la presencia de DCPO en el postoperatorio. Sólo se administraron 3 subtests de la

batería para detectar un deterioro valorable en la atención y memoria verbal.

De la misma manera, por no haberse administrado toda la batería a los 4 días de la intervención, la valoración de los distintos declives cognitivos sólo la pudimos explorar de manera completa a los tres meses de la intervención.

Tabla 3

Pruebas utilizadas en la primera parte del estudio para la valoración global de DCPO.

Nivel Intelectual y Memoria

Vocabulary* (WAIS III)¹⁶

Esta prueba de vocabulario evalúa palabras en la memoria a largo plazo, produciendo una puntuación que refleja el nivel intelectual.

Memory Logic I-II (WMS III)¹⁸

Estas pruebas evalúan la recuperación inmediata de la memoria de un texto en prosa (subtest I) y una recuperación de la memoria a medio plazo (subtest II).

Auditory Verbal Learning (AVLT-AVLD)¹⁷**

Se le pide al paciente recordar tantas palabras como sea posible de una lista de 15. Se pide un recuerdo inmediato y el promedio de 5 ensayos es registrado (AVTO). Una puntuación más retardada, o memoria a medio plazo también es registrada.

Visual Reproduction I-II (WMS III)¹⁸

Se evalúa la memoria de contenido visual inmediata (I) y retardada (II).

Atención selectiva / Memoria operativa

Dígits (WAIS III)¹⁶**. Estas pruebas se llevan a cabo por medio del:

Método directo de recordatorio de dígitos: el paciente repite una secuencia de dígitos en orden, proporcionando un test de atención pasiva a estímulo verbal.

Método indirecto:

El paciente repite una secuencia de dígitos, pero en orden inverso, proporcionando un test de atención sostenida y memoria operativa.

Atención sostenida / Coordinación visuo-manual

Digit Symbol-Coding (WAIS III)¹⁶.

El procedimiento demanda la motricidad fina y es un test de coordinación visuo-manual. El test incluye un componente de velocidad que evalúa la capacidad de nuevo aprendizaje, atención sostenida, velocidad de procesamiento y velocidad psicomotora.

Trail Making Test (TMT-A y TMT-B)¹⁹.

El TMT evalúa la habilidad de organización motora y espacial en respuesta a estímulos, velocidad de rendimiento y atención sostenida (TMT-A), así como flexibilidad mental (TMT-B).

Exploración Clínica, Estado Psicológico y Trastornos

Anxiety / Depression²⁰

Anxiety Scale / Hospital Depression (HAD).

Subjective perception²¹

Este aspecto fue evaluado usando la escala de calidad de vida relacionada con la salud, incluyendo puntos preguntando acerca de quejas subjetivas relacionadas con la memoria y la concentración.

Neuroticism^{*22}

N escala del Personality Questionnaire modificado por Eysenck (EPQ-RS).

*realizado sólo una vez , en tiempo basal.

**administrado a los 4 días

Tabla 4

Pruebas neuropsicológicas agrupadas para la valoración de declives cognitivos específicos.

EVALUACIÓN NEUROCOGNITIVA

Vocabulary: (de Wechsler Adult Intelligence Scale, versión III [WAIS III])¹⁶.

Esta prueba de vocabulario evalúa palabras en la memoria a largo plazo, produciendo una puntuación que refleja el nivel intelectual; realizado sólo una vez, en tiempo basal.

Aprendizaje y memoria verbal

Estas tareas requieren lenguaje y función que depende, principalmente, del hemisferio dominante (usualmente el izquierdo)

Auditory Verbal Learning¹⁷:

Se le pide al paciente recordar tantas palabras como sea posible de una lista de 15. Se pide un recuerdo inmediato y se registra el promedio de cinco ensayos (AVTO). Una puntuación más retardada, o memoria a medio plazo también es registrada (AVD).

Memory Logic I-II (WMS III)¹⁸:

Estas pruebas evalúan la recuperación inmediata de la memoria de un texto en prosa (subtest I) y una recuperación de la memoria a medio plazo (subtest II).

Coordinación visuo-motora y Función ejecutiva

Estos tests involucran un seguimiento visuo-motor, conceptual visual y organización visual y memoria; estas funciones están relacionadas predominantemente con el hemisferio no dominante (usualmente el derecho)

Digit Symbol Coding (WAIS III)²¹

El procedimiento demanda la motricidad fina y es un test de coordinación visuo-manual. El test incluye un componente de velocidad que evalúa la capacidad de nuevo aprendizaje, atención sostenida, velocidad de procesamiento y velocidad psicomotora.

Visual Reproduction I-II (WMS III)¹⁸

Se evalúa la memoria de contenido visual inmediata (I) y retardada (II).

Trail Making Test (TMT-A and TMT-B)¹⁹

El TMT evalúa la habilidad de organización motora y espacial en respuesta a estímulos, velocidad de rendimiento y atención sostenida (TMT-A), así como flexibilidad mental (TMT-B).

Examen clínico del estado psicológico y disfunción

Quejas subjetivas de memoria o concentración²¹

The Cognitive Functioning Scale de la Versión española de Quality of Life in Epilepsy Inventory (versión 1.0), adaptada y validada para el uso en la población española.

Neuroticism⁴⁴

Versión española adaptada del Eysenck Personality Questionnaire, validada para su uso en la población española.

Anxiety and Depression²⁰

Hospital Anxiety and Depression.

B. Control intraoperatorio de la temperatura corporal

La monitorización de la temperatura durante la anestesia general con el objetivo de mantener una normotermia se ha convertido actualmente en una práctica estandar²³⁻²⁶; sin embargo, en procedimientos con riesgo de sufrir isquemia cerebral, el descenso de 2-3°C ha demostrado un efecto protector sobre el cerebro frente a la isquemia y la hipoxemia²⁷⁻²⁹.

No obstante, no hemos podido localizar estudios en que la temperatura corporal perioperatoria fuera registrada para evaluar una posible correlación con el desarrollo de DCPO después de cirugía no cardíaca.

Durante la anestesia y cirugía se altera la termorregulación con un descenso progresivo de la temperatura^{23,27,30}. Esta hipotermia moderada intraoperatoria (temperatura <36°) conlleva una disminución en la perfusión de todos los órganos por vasoconstricción, y muchos estudios han demostrado que puede aumentar las complicaciones tales como aumento de pérdida hemática, infección postoperatoria y morbilidad cardíaca, retrasando el alta hospitalaria^{27,31}.

El riesgo de hipotermia es equivalente durante la anestesia general e intradural; durante los primeros 45 minutos tras la anestesia espinal, la temperatura desciende rápidamente más de 1°C por debajo del valor basal y, al final de la cirugía, el descenso puede llegar a ser de 1,5°C con respecto al basal³². En el postoperatorio, el recalentamiento de estos pacientes es más lento que aquellos que han sido intervenidos con anestesia general²⁴, siendo factores predictores un alto nivel de bloqueo y la edad avanzada³².

En cirugía en la que se usa torniquete para isquemia neumática de EEII, al retirarlo, el flujo de sangre venosa hipotérmica de la extremidad a la circulación general y la redistribución del calor corporal producen un descenso de la temperatura, siendo significativo a los 5 y 15 minutos³³.

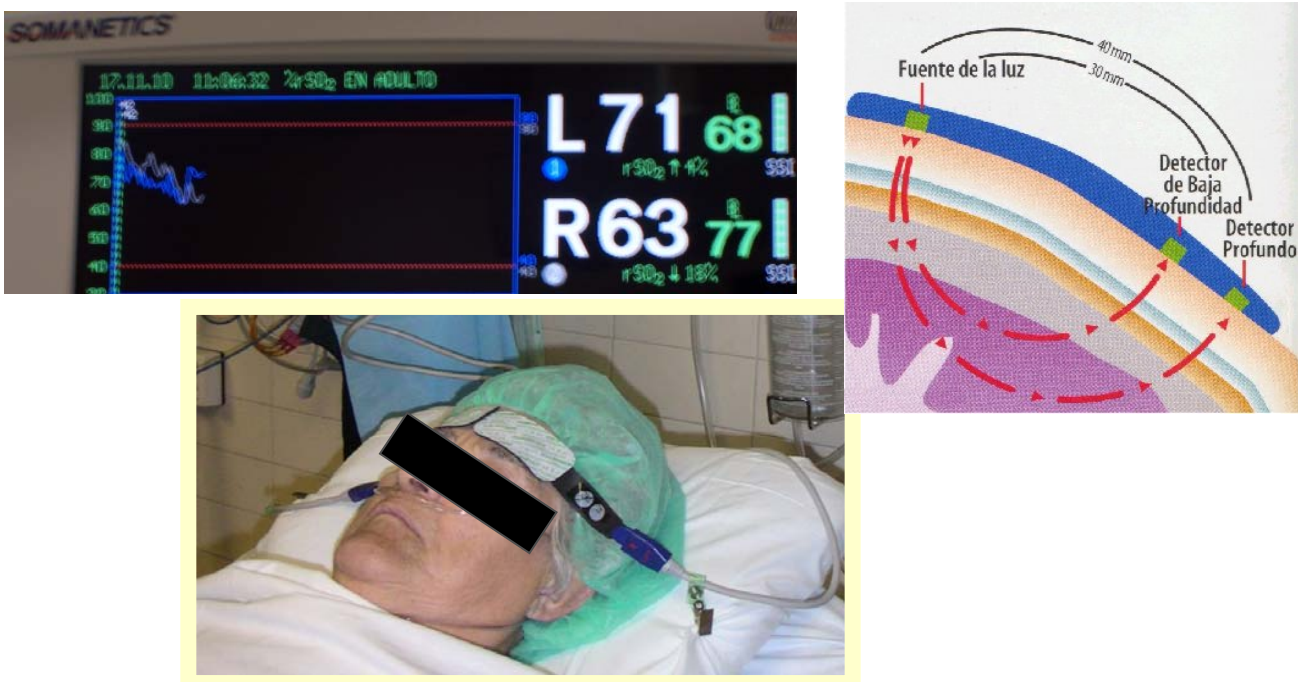
En general, los anesthesiólogos no son conscientes de este descenso de la temperatura cuando se trata de una anestesia locoregional, sobretodo porque los pacientes no manifiestan, habitualmente, sensación de frío o discomfort térmico.

Durante la cirugía ortopédica es habitual la utilización de sistemas de calentamiento durante el procedimiento, siguiendo las recomendaciones establecidas para minimizar los efectos indeseables inherentes a la hipotermia perioperatoria.

C. Oximetría cerebral medida por espectrofotometría óptica.

La oximetría cerebral, medida mediante espectrofotometría óptica, permite detectar de manera no invasiva y continua la saturación de la Hb a nivel de los lóbulos frontales del cerebro (Figura 1). Mide predominantemente saturación de oxígeno en sangre venosa y refleja el balance entre la demanda y el aporte de O_2 regional al cerebro. El valor de la normalidad es amplio y varía con un rango entre 65-75 %³⁴. Tiene una relación negativa con la edad y una relación positiva con las cifras de hemoglobina (Hb).

Figura 1. Esquema de la medición de la saturación regional cerebral de oxígeno mediante espectrometría óptica. Paciente con los sensores de oximetría colocados en los lados derecho e izquierdo de la frente y la medición resultante reflejada en el Monitor de Somanetics®.



Ante circunstancias normales de disponibilidad de oxígeno, los cambios en la saturación regional cerebral de oxígeno (SrO₂) pueden estar relacionados con cambios en la perfusión cerebral. Ante un descenso del flujo sanguíneo cerebral, la extracción de O₂ cerebral aumenta y la saturación de O₂ de la Hb disminuye³⁴. Así, podemos detectar situaciones en las cuales el aporte de O₂ al cerebro puede llegar a valores de riesgo y que el sistema cardiovascular y la saturación de O₂ periférica podrían no detectar³⁵ (Figura 2).



Figura 2. Paciente con valores de riesgo en la saturación cerebral. Se objetivan valores basales bajos y una tendencia a una mayor desaturación, así como una discreta asimetría entre los dos hemisferios cerebrales.

De hecho, la oximetría cerebral se utiliza en cirugía carotídea, cirugía cardíaca y pacientes neuroquirúrgicos, porque el descenso de sus cifras alerta de una situación de posible isquemia cerebral. Cambios en la lectura de la espectrofotometría óptica parecen ser indicadores sensitivos de eventos de desaturación en pacientes con lesión cerebral grave, por lo que una continua monitorización con esta técnica puede documentar cambios mínimos hemodinámicos³⁵. Sin embargo, no es posible especificar un valor absoluto de SrO₂ como valor crítico por debajo del cual se puede desarrollar una isquemia cerebral.

Existen varios estudios en la literatura que demuestran que :

- La SrO_2 límite para alteraciones en el electroencefalograma podría ser un descenso de 15U y una saturación absoluta de 47% (Levy y col, 1995)³⁶.

- Un descenso de 10U o cifras de $SrO_2 < 50\%$ fueron indicativas de una isquemia de suficiente severidad como para producir cambios en la amplitud de los potenciales evocados (Cho y col, 1998)³⁴.

- Se han observado alteraciones neurológicas cuando las cifras SrO_2 disminuyeron un 20% (Samra et al, 2000)³⁷.

Pero siempre hay que hacer una valoración de la tendencia individual. Los cambios en la SrO_2 son importantes como tendencia monitorizada³⁸, y ha de ser interpretado en el contexto de la fisiopatología subyacente y otras informaciones fisiológicas disponibles³⁵.

C.1 SrO_2 y Disfunción Cognitiva

Casati et al³⁹ hipotizaron que el control intraoperatorio de la SrO_2 puede ayudar a atenuar el posible efecto de la hipoxia cerebral sobre la función cognitiva. Estos y otros autores⁴⁰⁻⁴³ han hallado que una reducción de la SrO_2 está relacionada significativamente con el declive, específicamente disfunción cognitiva postoperatoria tras cirugía abdominal y cirugía cardíaca con anestesia general. No obstante, un metanálisis reciente no ha encontrado evidencia para respaldar esta teoría en cirugía cardíaca⁴⁴.

En los estudios sobre DCPO revisados no aparece la temperatura como un parámetro estudiado y la oximetría cerebral se utiliza, habitualmente, en pacientes de cuidados intensivos y

procedimientos quirúrgicos en los que existe un alto riesgo de isquemia cerebral (cirugía cardiovascular).

Sabemos que nosotros no podemos influir sobre los factores inherentes al paciente, pero sí nos parece que debemos intentar buscar factores intra y postoperatorios sobre los que influir para mejorar el pronóstico de los pacientes¹⁰.

Los pacientes intervenidos de cirugía ortopédica y traumatológica tienen un alto riesgo de sufrir DCPO. Por este motivo hemos elegido esta población para nuestro estudio. Nuestro objetivo es conocer la incidencia de DCPO o declive cognitivo en pacientes intervenidos de artroplastia total de rodilla con anestesia locoregional en nuestro medio, y valorar qué factores intraoperatorios pueden favorecer su aparición.

3. HIPÓTESIS y OBJETIVOS

Hipótesis

1.-La incidencia de declive cognitivo postoperatorio en nuestra población de pacientes sometidos a cirugía de artroplastia de rodilla es semejante a la publicada en la literatura científica.

2.- La incidencia de declive cognitivo postoperatorio es inferior en los pacientes que mantienen una hipotermia moderada, al no aplicarles técnicas de calentamiento activo durante el procedimiento de artroplastia de rodilla.

3.- La tendencia de los valores de saturación regional cerebral de oxígeno a lo largo del procedimiento quirúrgico, en pacientes sometidos a artroplastia de rodilla, puede reflejar un desequilibrio en la oxigenación cerebral que se manifestará como un incremento en la aparición postoperatoria de declive cognitivo.

Objetivos

1.- Conocer la función cognitiva basal, a los 4 días de la intervención y a los tres meses del postoperatorio en nuestra población quirúrgica en relación a un grupo control. Comparar la incidencia de disfunción cognitiva con la publicada en la literatura para la población de pacientes >65 años sometidos a cirugía ortopédica.

1. a. / conocer la incidencia de disfunción cognitiva postoperatoria global aplicando los criterios del ISPOCD³ a los cuatro días y a los tres meses.

1. b. / conocer la incidencia de declive cognitivo aplicando el criterio de Price¹⁵, a los 3 meses (- Declive de memoria y - Declive de función ejecutiva).

1. c. / conocer la incidencia de síntomas psicopatológicos, a los tres meses: neuroticismo, quejas subjetivas de pérdida de memoria y concentración, ansiedad y depresión.

2.- Evaluar el comportamiento de la temperatura a lo largo del procedimiento en los pacientes intervenidos bajo anestesia intradural y sometidos a calentamiento activo en comparación a los cubiertos con una capa de sábanas.

3.- Explorar una posible correlación con el desarrollo de:

3. a. /- DCPO

3. b. /- Declive cognitivo a los tres meses y

3. c. /- Síntomas psicopatológicos a los tres meses

y las variables:

- temperatura corporal perioperatoria.
- comportamiento de la hemodinámica intraoperatoria valorado mediante las cifras de frecuencia cardíaca y presión arterial.
- comportamiento respiratorio intraoperatorio, valorado mediante la saturación periférica de oxígeno, la frecuencia respiratoria y la capnografía.
- pérdida hemática intraoperatoria y cifras de hemoglobina al alta.
- un estado inflamatorio previo, reflejado en las cifras preoperatorias de PCR.

4.- Evaluar los valores basales de saturación regional cerebral de oxígeno y su comportamiento a lo largo del procedimiento.

5.- Estudiar si:

5. a. / los parámetros hemodinámicos influyen en el comportamiento de la SrO_2 .

5. b. / si los parámetros respiratorios (*FR, capnografía y $SatO_2$ periférica*) se correlacionan con el comportamiento de la SrO_2 .

6.- Averiguar si los cambios en los valores de SrO₂ pueden prever el desarrollo de:

6. a. / declive cognitivo (memoria y función ejecutiva)

6. b. / síntomas psicopatológicos (neuroticismo, quejas subjetivas de memoria y concentración, depresión y ansiedad)

4. PACIENTES Y MÉTODOS

Tras la aprobación del estudio por el Comité Ético del Hospital (Ref. 2569), fueron incluidos pacientes de ambos sexos, mayores de 65 años, programados para Prótesis Total de Rodilla (PTR) con anestesia intradural. Se consideraron candidatos para el estudio todos los pacientes mayores de 65 años, ASA I-II, de la American Society of Anesthesiologists (ASA), programados para Prótesis Total de Rodilla, con los siguientes criterios de exclusión: antecedentes de trastornos del sistema nervioso central o neurocirugía previa, uso de medicamentos que afecten el sistema nervioso central (sedantes, antidepresivos, etc) y anomalías conocidas de los troncos supraaórticos. En la visita preanestésica se les explicó el procedimiento y dieron su consentimiento para participar en el estudio; entonces concertaban la cita para la primera valoración neuropsicológica. En este estudio randomizado, a simple ciego, los tests cognitivos fueron administrados por un neuropsicólogo que desconocía el grupo al que eran asignados los pacientes.

La batería de tests neuropsicológicos fue también administrada simultáneamente a un grupo de 55 controles, de características similares a los pacientes de los grupos de estudio y que no estaba previsto que se sometieran a ninguna intervención quirúrgica durante el período de duración del estudio. Las puntuaciones de este grupo fueron usadas para ajustar el efecto de aprendizaje obtenido en los resultados de ambos grupos de estudio.

Primera parte

A todos los pacientes se les administró una batería comprensiva de tests neuropsicológicos¹⁶⁻¹⁹ para valorar la función cognitiva global. El estado psicológico²⁰⁻²² fue también evaluado con instrumentos para medir la ansiedad, depresión, quejas subjetivas y neurosis. Esta batería puede ser aplicada en una sesión de 35-40 minutos. La batería está reflejada en el Apéndice 1. Un subtest de vocabulario¹⁶ fue usado para reflejar el nivel intelectual sólo durante la entrevista neuropsicológica realizada 15 días antes de la intervención quirúrgica, como parte de una batería de 11 subtests.

Cuatro días después de la cirugía, antes de ser dados de alta los pacientes de una estancia hospitalaria corta, se administraron de nuevo tres subtests de la batería para detectar un deterioro valorable en atención y memoria verbal. Estos subtests fueron el Auditory Verbal Learning Test¹⁷, en que se registraron las puntuaciones del aprendizaje inmediato y retardado, y el Digit Span¹⁶ del Wechsler Adult Intelligence Scale III. La segunda exploración neuropsicológica fue realizada a los 4 días en vez de 1 semana, como se llevó a cabo en otros estudios^{3,7,10,11}, porque los pacientes fueron dados de alta precozmente. Sólo fueron administrados tres subtests en este tiempo porque los neuropsicólogos consideraron que una exploración más extensa, con escalas adicionales, podría sobreestimar la incidencia de DCPO a los 4 días. A los 3 meses, el mismo neuropsicólogo se encontró con los pacientes para administrar los 10 subtests.

Los pacientes fueron randomizados a uno de los dos grupos de estudio siguiendo el orden secuencial de sobres sellados, que incluía el tratamiento asignado generado por el estadístico independiente de acuerdo con el proc PLAN del software SAS. Los pacientes del Grupo 1 (Estándar) fueron cubiertos con una capa de sábanas y no se aplicaron métodos de calentamiento activo. En el Grupo 2 (Calentado) se administraron a los pacientes sueros calentados con el Hotline Fluid Warmer (Smiths Medical ASD Inc., Rockland, MA) y se calentaron activamente con manta de aire caliente conectadas al Equator Convective Warming Blanket (Smiths Medical ASD Inc.) desde 30' antes de la inducción anestésica.

La disfunción cognitiva fue definida como un descenso en el score de 2 desviaciones estándar (DE) por debajo del valor basal en dos o más subtests, o por un descenso de 2 DE en la z-score combinada, en ambos casos ajustando los cambios con el control y aplicando el criterio seguido por ISPOCD investigadores^{3,4,7,45}.

Aparte de las pruebas preoperatorios habituales (electrocardiograma, radiografía de tórax, bioquímica y hemostasia), se determinó la concentración de Proteína C reactiva para valorar si los pacientes padecían o no un proceso inflamatorio previo a la cirugía.

Todas las operaciones se realizaron a primera hora de la mañana. A los pacientes se les realizó una anestesia combinada peridural-intradural con 10mg de bupivacaína 0,5% más 10µg de fentanilo. La sedación se realizó con 1-2mg de Midazolam.

Durante la cirugía y postoperatorio inmediato se monitorizaron las variables hemodinámicas (presión arterial no invasiva y frecuencia cardíaca), variables respiratorias (frecuencia respiratoria, concentración de CO₂ espirado y saturación periférica de oxígeno) y temperatura timpánica. Se usó un monitor SC7000 SPN (Siemens Medical Systems, Danvers, MA). Decidimos monitorizar la temperatura timpánica porque otros autores la han considerado la mejor alternativa a la monitorización invasiva de la temperatura corporal^{23-25,30,46}. Observamos que el termómetro timpánico fue fácil de usar y bien tolerado por los pacientes. Una vez colocado el termómetro, el oído fue tapado con un apósito para prevenir la entrada de aire o el desplazamiento y la salida del termómetro. Si la temperatura era baja de manera persistente tras la colocación, lo reposicionamos o lo cambiamos de oído.

Segunda parte

A todos los pacientes se les colocaron bilateralmente, en los lados derecho e izquierdo de la frente, sensores de saturación regional cerebral de oxígeno (SrO₂) antes de la punción espinal. Los valores de SrO₂ fueron medidos de forma continua con el near-infrared spectroscopy (INVOS 4100; Somanetics Inc, Troy, MI, USA). Analizamos el comportamiento de la SrO₂ a lo largo del procedimiento en todos los pacientes. Los cortes de desaturación de oxígeno fueron definidos de tres formas según lo establecido en la literatura: un valor absoluto de SrO₂ <50% o una disminución

>20% ó >25% sobre los valores basales de SrO_2 ^{34,39,40,43,47,48} por más de ≥ 15 seg^{39,49}. El porcentaje de desaturación con respecto al valor basal fue registrado con el objetivo de normalizar los datos, siguiendo el método de Mille et al⁴⁹ y de este modo podemos comparar los cambios de la SrO_2 entre pacientes en cualquier fase del estudio, dado que existe una variabilidad interindividual en los valores de SrO_2 ^{38,50}.

Para evaluar la memoria y el aprendizaje, que son funciones predominantemente del hemisferio izquierdo, usamos dos pruebas: el Auditory Verbal Learning Test¹⁷ y el Wechsler Memory Scale, tercera edición⁵¹. Para evaluar el rendimiento Visuomotor-Función ejecutiva (VM-EF), que refleja principalmente la actividad del hemisferio derecho, se incluyeron los tests: el Digit Symbol-Coding¹⁶ y Visual Reproduction subtests del Wechsler Adult Intelligence Scale, tercera edición¹⁸ y partes A y B del Trail Making Test para atención sostenida y flexibilidad mental, respectivamente¹⁹. La batería está reflejada en el Apéndice 2.

Usamos el mismo cálculo aplicado en la definición de DCPO. La severidad del cambio cognitivo fue clasificada como leve, moderado o severo basado en la DE de esta z-score. El declive leve fue definido como un cambio de 1DE, moderado como un cambio de 1,5DE y severo como un cambio de ≥ 2 DE.

Para probar la hipótesis que la desaturación puede estar relacionada con los resultados de pruebas neuropsicológicas específicas, que reflejan funciones controladas por diferentes partes del cerebro, dividimos a la población estudiada en cuatro grupos de acuerdo a su estado a los tres meses de la cirugía: 1) pacientes sin signos de disfunción postoperatoria detectada por cualquier prueba neuropsicológica (No-change group), 2) pacientes con declive de memoria (MD group), 3) pacientes con déficit Visuomotor-Función ejecutiva (VM-EF group), y 4) pacientes con síntomas psicológicos (“Psycho Alt” group). Comparamos el comportamiento derecho e izquierdo de la SrO_2 entre el grupo sin cambios y cada uno de los otros grupos.

Las variables monitorizadas fueron registradas en el quirófano en los siguientes tiempos: T1, antes de la inducción; T2, 10' después de la punción espinal; T3, justo antes de inflar el torniquete de isquemia; T4-6, 5', 15' y 30', respectivamente, tras inflar el torniquete durante la cirugía; T7, justo antes de desinflar el torniquete; T8-11, durante la reperfusión tras la retirada de la isquemia 5', 10', 15' y al final de la cirugía, respectivamente; T12 y T13, postoperatoriamente a los 15' y 30', respectivamente; y T14-18, cada 30' postoperatoriamente durante 3h (a los 60, 90, 120, 150 y 180' respectivamente) durante la recuperación del bloqueo motor. Estos tiempos de registro fueron seleccionados por coincidir con períodos en los que se espera tener un mayor cambio hemodinámico durante el procedimiento quirúrgico y postoperatorio inmediato. Tras la inducción de la anestesia se colocaron unas lentillas nasales y se administraron 3l/min de oxígeno durante la cirugía y postoperatorio inmediato; las lentillas se mantuvieron hasta la penúltima medición en el área de recuperación.

La temperatura basal (T0) fue la temperatura axilar registrada cuando el paciente estaba en la sala de hospitalización, antes del traslado al quirófano. La temperatura en la sala de hospitalización fue también registrada a las 12, 24 y 48 tras la intervención.

Las características demográficas de los pacientes fueron registradas, así como la duración de la cirugía, la isquemia y el bloqueo anestésico.

La analgesia controlada por el paciente en el postoperatorio consistió en una perfusión peridural continua de ropivacaina 0,2% más 2µg/ml de fentanilo, a un ritmo de 3,5ml/h y administración de bolus a demanda de 1ml del analgésico (tiempo de cierre 30'). Se administró Dexketoprofeno 50mg/8h endovenoso. Como analgesia de rescate se pautó Paracetamol 1gr/8h si el paciente valoraba el dolor en >3 en la escala visual analógica. Esta pauta analgésica se mantuvo durante 48h.

Análisis estadístico

El estudio fue diseñado para un poder estadístico del 80% y detectar una diferencia del 17% en la incidencia de DCPO (22% en el grupo calentado vs 5% en el grupo estándar) con un nivel de significancia del 5% en prueba estadística a dos colas. Se consideró necesario reclutar 75 pacientes por grupo previendo una tasa de abandono del 15%.

Diferencias para las variables categóricas tales como el resultado principal, incidencia de DCPO a los 3 meses, fueron analizadas usando el test exacto de Fisher, y las variables continuas usando el t-test o análisis de la varianza. El test de Mann-Whitney o el test de Krustal-Wallis fue usado para comparar los datos ordinales que no siguen una distribución normal. Los coeficientes de Pearson o Spearman fueron usados para explorar correlaciones, aplicados de manera apropiada al tipo de datos.

Realizamos un análisis exploratorio *post hoc* para explorar el impacto de la evolución de la temperatura sobre la DCPO, así como de otras variables repetidas continuas, tales como las variables hemodinámicas y la hemoglobina, usando un modelo mixto para el análisis de medidas repetidas. Un análisis de regresión univariante fue usado para evaluar la contribución de variables independientes sobre el score de los tests neuropsicológicos. Las variables asociadas con un valor de $P \leq 0.1$ en pruebas univariantes o variables elegidas en base a un razonamiento clínico, fueron incluidas en un análisis de regresión logística multivariante.

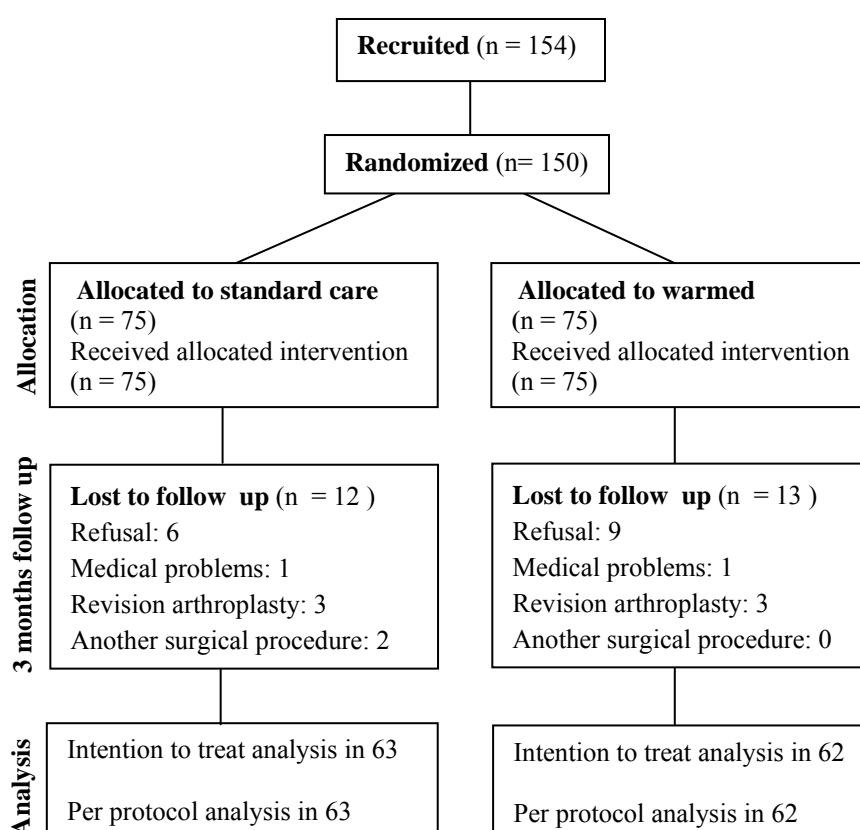
Para la segunda parte del estudio, el test exacto de Fisher fue usado para comparar los valores categóricos. Para comparar las variables continuas registradas en momentos específicos usamos el t-test, y para el análisis longitudinal usamos un modelo mixto de análisis de la varianza para medidas repetidas, definiendo la matriz de (co)varianza como no-estructurada. Para estudiar las correlaciones usamos el método Pearson. Los análisis fueron realizados usando SAS software, versión 9.1.3 (SAS Institut Inc., Cary, NC). El nivel de significancia fue establecido en 0.05 en prueba estadística a dos colas.

5. RESULTADOS

Primera parte

Un total de 154 pacientes >65 años de edad fueron incluidos entre Marzo de 2005 y Noviembre de 2006, en que se realizó el último control neuropsicológico. 150 pacientes fueron randomizados al grupo estándar ($n = 75$) o al grupo calentado ($n = 75$). Un total de 125 pacientes permanecieron en el estudio hasta el final. La descripción del proceso está incluida en la Figura 3.

Figura 3. Diagrama de flujo que resume el reclutamiento de los pacientes, randomización y seguimiento.



Las características basales y demográficas, incluyendo la distribución por sexo y edad, fueron similares en los dos grupos de estudio y en el grupo control (Tabla 5). Las variables hemodinámicas y respiratorias también fueron similares en los dos grupos a lo largo del estudio. Igualmente, los tiempos medios, duración de la estancia hospitalaria, pérdida hemática o requerimientos transfusionales fueron similares.

Tabla 5

Características demográficas de los pacientes, datos de laboratorio y duraciones.

	Control group n=55	Standard-care group n=75	Warmed group n=75
Gender (% male/% female)	49/51	28/72	20/80
Age (years)	74 ± 6.26	73.4 ± 4.8	72.6 ± 4.5
Weight (kg)		71.8 ± 11.3	75.9 ± 11.6
Height (cm)		157.5 ± 7.7	158.6 ± 7.7
ASA (1-2) (%)		27/73	21/79
Duration of ischemia (min)		61.6 ± 19.1	61.1 ± 15
Duration of surgery (min)		88.3 ± 21	90.1 ± 19.2
Duration of recovery from motor block (min)		241.8 ± 48	243.4 ± 49.6
Baseline hemoglobin (mmol/dl)		13.4 ± 1.1	13.2 ± 1.1
Day 4 hemoglobin (mmol/dl)		8.9 ± 1.1	9.1 ± 1.05
Blood loss (% total volume)		49.26 ± 18.6	45.96 ± 17.5
Transfused patients (%)		52	44
C-reactive protein >1 (%)		23.80	27.40
Hospital stay (days)		5.44 ± 2.6	5.57 ± 1.6

Los resultados están expresados en porcentajes o medias ± desviación estándar en las unidades indicadas. ASA, American Society of Anesthesiologists physical status class.

Al 4º día del postoperatorio, basado en tres subtests, se detectó DCPO en 2 pacientes del grupo estándar (3,2%) y 12 pacientes del grupo calentado (19,4%) (P = 0.0058). A los tres meses, no obstante, no hubo diferencias entre los dos grupos con los tres subtests (grupo estándar 14,3% y

grupo calentado 6,5%) ($P = 0.2440$). Así, una DCPO precoz fue significativamente más elevada en los pacientes calentados activamente. Una evaluación más detallada con 10 subtests a los tres meses mostró DCPO en 20,6% de los pacientes del grupo estándar y 22,6% en el grupo calentado ($P = 0.8363$) (Tabla 6).

Tabla 6

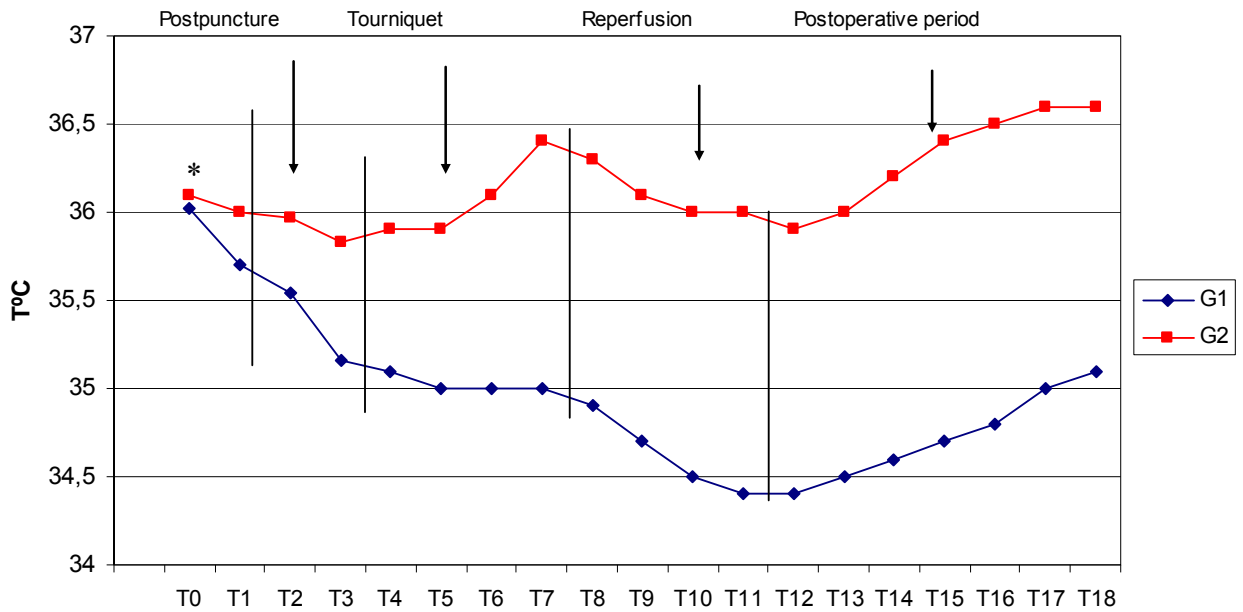
Disfunción cognitiva postoperatoria en los dos grupos de estudio.

	Postoperative cognitive dysfunction		P-value
	Standard treatment (n=63)	Warmed (n=62)	
4th day (3 subtests)	2 (3.2%)	12 (19.4%)	0.0058
3 months (3 subtests)	9 (14.3%)	4 (6.5%)	0.2440
3 months (10 subtest)	13 (20.6%)	14 (22.6%)	0.8363

Los resultados están expresados en número de pacientes y porcentajes del número total de pacientes en cada grupo. El test exacto de Fisher fue usado para las comparaciones.

La temperatura fue significativamente más baja en el grupo estándar antes de la inducción, con una media \pm DE de $35,7 \pm 0,4$ vs $36,0 \pm 0,3$ ($P < 0.0001$), y se mantuvo durante todo el procedimiento hasta 3h después de la intervención quirúrgica. Ningún paciente del grupo estándar tuvo una temperatura $\geq 36^\circ\text{C}$, y el 88% de estos pacientes alcanzaron temperaturas por debajo de 35°C ; 25,3% incluso descendieron por debajo de 34°C . La temperatura se mantuvo $\geq 36^\circ\text{C}$ en sólo un 25,3% de los pacientes activamente calentados, pero el 70,6% de los pacientes de este grupo se mantuvo por encima de $35,5^\circ\text{C}$. (Figuras 4 y 5).

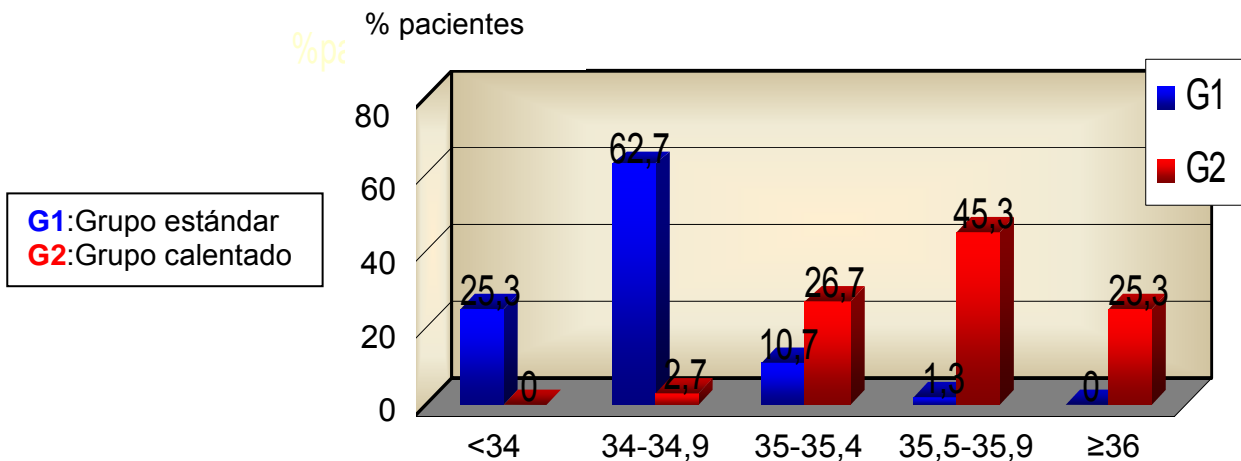
Figura 4. Evolución de la temperatura en los dos grupos de estudio.



A la llegada de los pacientes al quirófano ya hay una diferencia significativa entre los dos grupos que se mantiene durante todo el procedimiento. El Grupo estándar a las tres horas el postoperatorio aún continúa hipotérmico.

*T0: T°C antes de la llegada del pacientes al quirófano.

Figura 5. Mínima temperatura alcanzada a lo largo del período perioperatorio.



Realizamos un análisis exploratorio *post hoc* evaluando la evolución de las temperaturas y su impacto sobre la DCPO. Observamos que, a pesar de las diferencias estadísticas, las temperaturas se solaparon en los dos grupos de estudio y decidimos llevar a cabo un análisis de los pacientes reagrupados de acuerdo a las temperaturas observadas.

En un análisis univariante, una temperatura mantenida $>36^{\circ}\text{C}$ surgió como un factor de riesgo independiente para DCPO detectada con tres subtests a los 4 días [odds ratio (OR), 8.48; 95% intervalo de confianza (CI) 1.96-36.76; $P = 0.0043$] y a los 3 meses (OR, 5.3; 95% IC, 1.1-24.48; $P = 0.0327$); igualmente, esta temperatura también fue un factor de riesgo para DCPO basado en 10 subtests (OR, 5.34; 95% IC, 1.32-21.54; $P = 0.0185$). Cuando el análisis se realiza con 10 subtests, la incidencia de DCPO es mayor en presencia de las temperaturas más bajas y más altas (36,8% en $\leq 34^{\circ}\text{C}$ y 55,6% en $>36^{\circ}\text{C}$).

Como resultado de la batería administrada para la valoración de síntomas de trastornos psicológicos, encontramos que 50 pacientes (40,3%) tuvieron síntomas de depresión, ansiedad o quejas subjetivas de memoria y/o concentración, de manera aislada o combinadas. Cuarenta pacientes (32%) mostraron signos de ansiedad, depresión y/o quejas subjetivas que no se relacionaron con la DCPO; sólo 10 pacientes (8%) presentaron DCPO y signos de trastornos psicológicos asociados. Ninguna correlación pudo ser establecida entre la presencia de estos síntomas psicológicos y el desarrollo de DCPO.

La edad, la concentración de proteína C reactiva, las variables hemodinámicas y respiratorias, nivel intelectual y nivel educacional no fueron factores de riesgo para DCPO a los 4 días o a los 3 meses. No encontramos una relación estadísticamente significativa entre la pérdida hemática y cifras de hemoglobina al alta con el desarrollo de DCPO a los 4 días y 3 meses.

Segunda parte

Para esta segunda parte del estudio agrupamos a todos los pacientes en un solo grupo. Las características demográficas (incluyendo sexo y edad, tiempos medios, duración de la estancia en el hospital y pérdida hemática o requerimientos transfusionales) son mostrados en la Tabla 7. El grupo control fue similar en sexo (27 hombres, 28 mujeres) y edad (media \pm DE, $74 \pm 6,26$ años).

La media \pm DE de los valores absolutos basales de la SrO_2 en el grupo de estudio fueron $65\% \pm 7,3\%$ (rango, 44%-87%) para el hemisferio derecho y $65\% \pm 6\%$ (rango, 47%-80%) para el hemisferio izquierdo. Los valores de SrO_2 de ambos hemisferios descendieron a lo largo del estudio ($P < 0.0001$) (Figura 6), y el mayor decline coincidió con la deflación del torniquete y reperfusión de la extremidad. La media de los valores absolutos de la SrO_2 derecha e izquierda tres horas después de la cirugía ($59,46\%$ [95% intervalo de confianza, 58,25%-60,66%] y $59,20\%$ [95% intervalo de confianza, 58,14%-60,27%], respectivamente) no recuperaron los valores basales ($P < 0.001$). No hallamos una correlación entre los cambios en la SrO_2 y pérdida hemática, variables hemodinámicas y respiratorias. Un valor absoluto basal de $SrO_2 < 50\%$ fue observado sólo en dos pacientes (en un hemisferio).

Lecturas absolutas de $SrO_2 < 50\%$ fueron observadas a través del procedimiento (Tabla 8). Los valores basales de SrO_2 de los pacientes que alcanzaron estos valores tan bajos fueron significativamente más bajos ($P < 0.0001$) que aquellos pacientes sin esta desaturación tan severa, y también tuvieron mayores reducciones relativas al valor basal en ambos hemisferios. Reducciones de $>20\%$ o 25% debajo de los valores basales de SrO_2 fueron también observados a través del procedimiento. (Tabla 8 y Figura 7).

Tabla 7. Características demográficas de los pacientes, datos de laboratorio, parámetros hemáticos preoperatorios y duraciones.

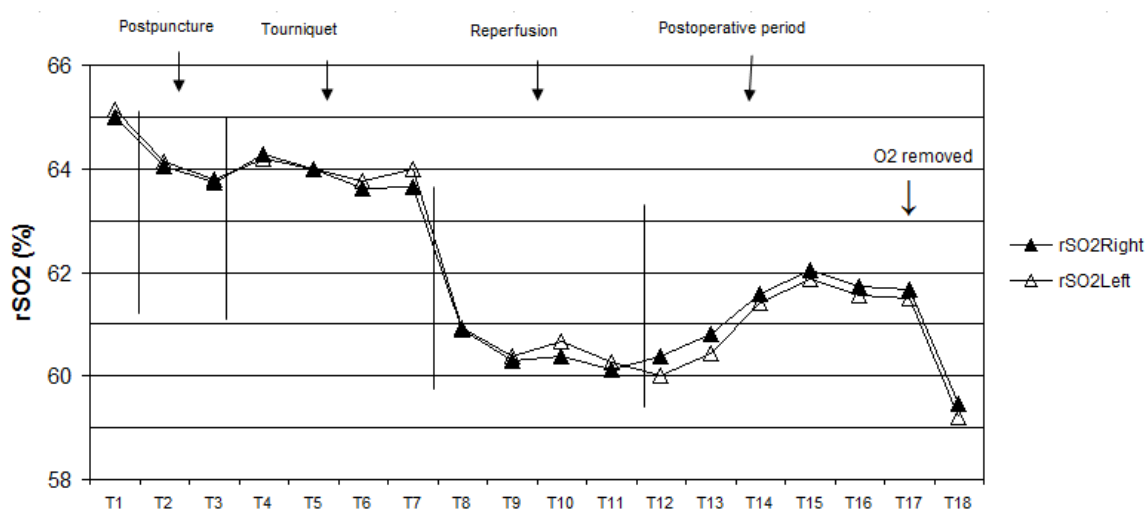
	Study group (n = 125)
Gender, male/female	29/96
Age (years)	72.8 ± 4.5
Weight (kg)	74.3 ± 11.8
Height (cm)	157.9 ± 7.5
ASA class 1 or 2 (%)	21.6/78.4
Tourniquet time (min)	61.1 ± 16.5
Total surgical procedure (min)	89.4 ± 20.3
Motor block recovery (min)	243.3 ± 48.5
Baseline Hb (g/dL)	13.3 ± 1.1
Day 4 Hb (g/dL)	9.2 ± 0.8
Blood loss (% of total volume)	47.3 ± 17.7
Transfused patients (%)	47.2
C-reactive protein >0.8 (%)	25.6 (32p)
Length of hospital stay (days)	5.2 ± 1.1

Los resultados están presentados como números absolutos, porcentaje de 125 pacientes, o media ± DE en las unidades indicadas.

ASA = American Society of Anesthesiologists. CRP = C-reactive protein.

Hb = haemoglobin.

Figura 6. Media de SrO₂ en cada hemisferio a lo largo del tiempo en todos los pacientes (n=125)



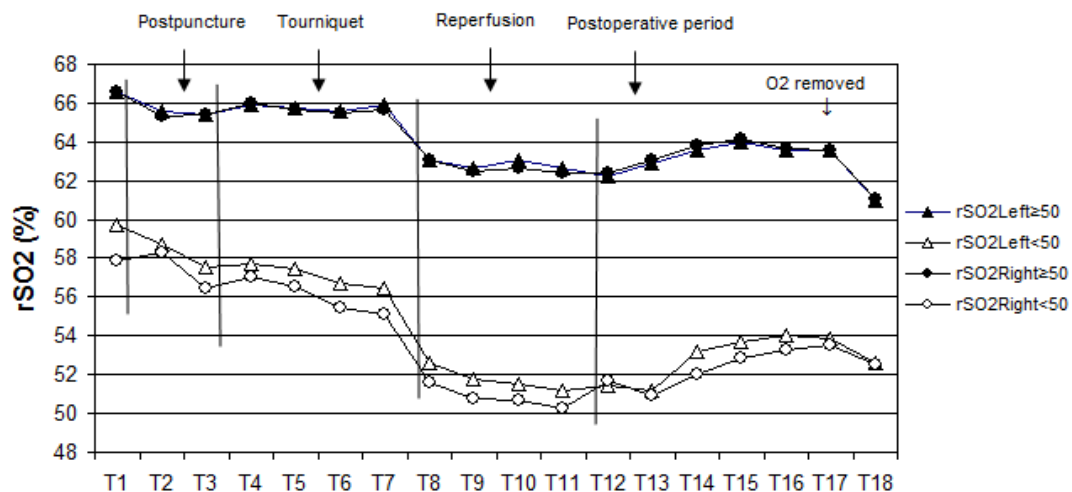
Los valores de SrO₂ de ambos hemisferios descendieron a lo largo del estudio (P = 0.0001)
rSO₂: Saturación regional de oxígeno.

Tabla 8. Lecturas absolutas <50 de SrO₂ o reducciones de >20% y >25% relativas al valor basal observadas a través del procedimiento.

rSO ₂	n=125		Baseline		P value
	No. of patients (%)	Mean (SD)	Range		
Right hemisphere					
Absolute value					
≥50	99 (79.2%)	66.7 ± 6.6	53 to 78		<0.0001
<50	26 (20.8%)	59.1 ± 6.5	44 to 78		
Desaturation					
>20%	22 (17.6%)				
>25%	11 (8.8%)				
Left hemisphere					
Absolute values					
≥50	103 (82.4%)	66.4 ± 5.5	53 to 80		<0.0001
<50	22 (17.6%)	59.9 ± 5.3	47 to 70		
Desaturation					
>20%	20 (16%)				
>25%	8(6.4%)				

Los datos son expresados como frecuencias y porcentajes de 125 pacientes o como media ± DE y rango.
rSO₂: Saturación regional de oxígeno.

Figura 7. Saturación cerebral regional de oxígeno de los pacientes que alcanzaron valores absolutos <50% y ≥50% en cada hemisferio a lo largo del procedimiento.



Tres meses después de la cirugía 75 pacientes (60%) no presentaron signos de declive cognitivo o síntomas psicológicos. 21 pacientes (16,8%) tuvieron declive de memoria (15 leve, 4 moderado, 2 severo), 3 pacientes (2,4%) tuvieron VM-EF déficits (1 leve, 1 moderado, 1 severo), y sólo 1 paciente (0,8%) mostró un declive combinado. 33 pacientes (26,4%) presentaron síntomas psicológicos adquiridos (depresión, ansiedad o quejas subjetivas en relación a la memoria o concentración) de forma aislada o combinada ($P = 0.017$). Estos síntomas fueron asociados con medidas de declive cognitivo en 8 pacientes (6,4%) (6 pacientes con déficit de memoria, 1 paciente con VM-EF déficit y 1 paciente con ambos tipos de declive). Excluimos estos 8 pacientes del análisis porque tuvieron un patrón mixto de declive de memoria, síntomas psicológicos o declive VM-EF.

No observamos diferencias en los valores basales de SrO_2 entre los pacientes con sólo declive de memoria (15 pacientes) a los tres meses y los pacientes sin cambios. No obstante, los pacientes con declive de memoria mostraron mayor asimetría entre los valores de SrO_2 izquierdo y derecho en el transcurso del estudio, evidente en una significativamente más baja ratio derecha-izquierda de los valores medios de SrO_2 ; su diferencia media entre los valores de SrO_2 derecho e izquierdo fue también mayor (Tabla 9) (rango en la diferencia, 1%-10,94%). Finalmente, el porcentaje de pacientes con declive de memoria que tuvieron reducciones de la SrO_2 derecha $>25\%$ del valor basal fue más alto que en el grupo sin cambios cognitivos ($P = 0.0226$). La Figura 8 compara los valores de SrO_2 derecho e izquierdo de los pacientes con declive de memoria y los pacientes sin cambios.

Tabla 9.

Comparación de los pacientes que no han tenido alteraciones con los pacientes que han presentado declive de memoria o alteraciones psicopatológicas.

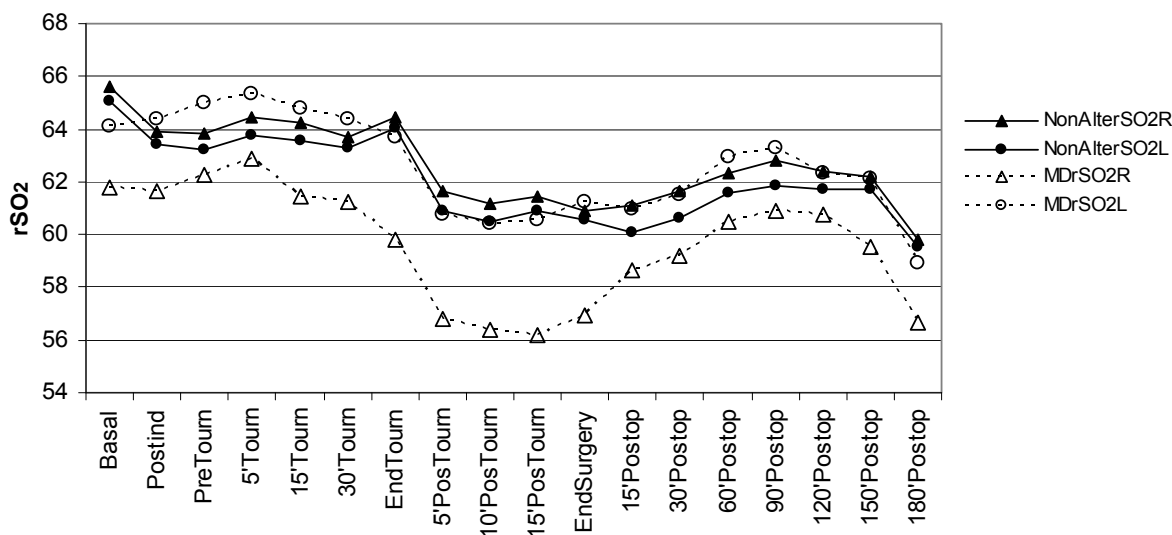
	“Non Alt” group (n=75p)	“MD” group (n=15p)	P value versus “Non Alt” group	“Psycho Alt” group (n=25p)	P value versus “MD” group
Gender, male/female (%)	20 / 80	40 / 60	0.1756	24 / 76	0.7796
ASA class 1 or 2 (%)	21.3 / 78.7	13,3 / 86,7	0.7291	24 / 76	1
Right Baseline rSO ₂	65.71±7.8	61.8±9.2	0.0861	65.56 ± 6.80	0.9746
Left Baseline rSO ₂	65.19±6.22	64.13±6.51	0.4149	65.64 ±4.41	0.6908
Right Final rSO ₂	59.99±6.7	56.67±6.8	0.1201	59.50 ±6.7	0.7771
Left Final rSO ₂	59.63±6.8	58.93±6.8	0.7311	58.29 ± 6.8	0.4201
Right rSO ₂ <50% (n [%])	13 (17.3)	5 (33.3)	0.2845	7 (28)	0.3889
Right desturation >20% (n [%])	14 (8.7)	4 (26.7)	0.7280	4 (16)	1
Right desturation >25% (n [%])	4 (5.3)	4 (26.7)	0.0226	3 (12)	0.3642
Left rSO ₂ <50% (n [%])	13 (17.3)	1 (6.7)	0.4507	6 (24)	0.5612
Left desturation >20% (n [%])	13 (17.3)	0	0.1171	6 (24)	0.5612
Left desturation >25% (n [%])	5 (6.7)	0	0.5906	3 (12)	0.6771
Ratio D I	101±6.17	95.03±8.51	0.0005	100.46±8.11	0.2678
MeanDiffOxi	0.76±4.16	-2.87±4.73	0.0008	0,15±4.66	0.3498
Blood loss (% of total volume)	47.33±14.33	38.89±10.59	0.0333	46.06 ±21.43	0.5950
Transfused patients (n [%])	37 (49,3)	3 (20)	0.0456	13 (52)	1
Outcome Hb (g/dL)	9.09±0,09	9.67±0.13	0.0111	9.50±0,18	0.0491
C-reactive protein >0.8 (n [%])	14 (18,6)	5 (33.3%)	0.2531	10 (40)	0.0603

Los datos están presentados como media ± DE, a menos que se indique lo contrario en cada fila como porcentaje de pacientes o número y porcentaje de pacientes.

*Grupo con declive de memoria vs grupo sin cambios, o grupo con síntomas psicológicos vs grupo sin cambios.

ASA = American Society of Anesthesiologists. CRP = Proteína C-reactiva. Hb = hemoglobina. rSO₂ = saturación regional de oxígeno.

Figura 8. Valores medios de la saturación regional de oxígeno en cada hemisferio durante el procedimiento en pacientes sin alteraciones y pacientes con declive de memoria.



NonAlterSO₂R: Saturación regional de oxígeno derecha del “grupo sin cambios”.

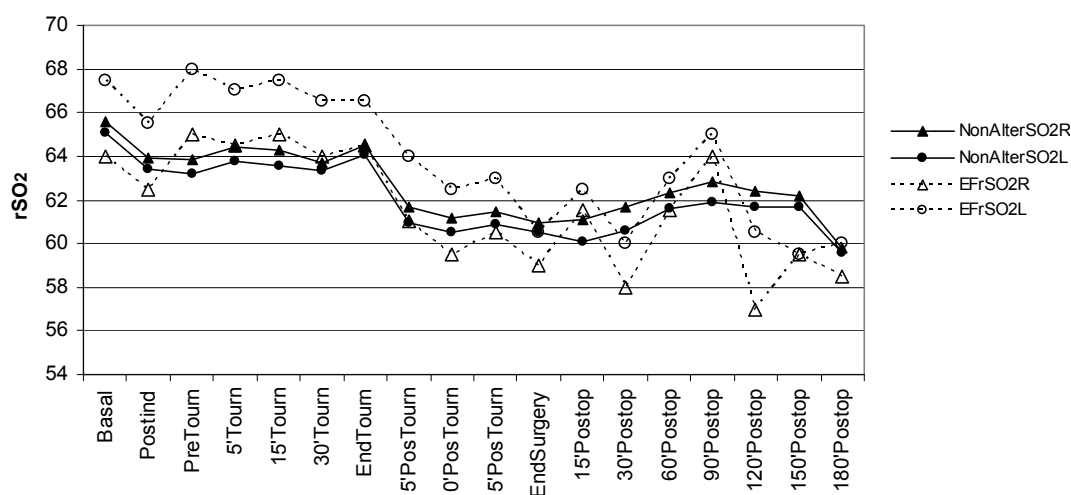
NonAltrSO₂L: Saturación regional de oxígeno izquierda del “grupo sin cambios”.

MDrSO₂R: Saturación regional de oxígeno derecha del “grupo con declive de memoria”.

MDrSO₂L: Saturación regional de oxígeno izquierda del “grupo con declive de memoria”.

Sólo dos pacientes tuvieron un declive exclusivo VM-EF, y sus valores basales de SrO_2 fueron similares a los de los otros pacientes. Ninguno de estos dos pacientes tuvo una $SrO_2 < 50\%$ o alcanzaron desaturaciones $> 20\%$ sobre el basal. No obstante, en el transcurso del procedimiento estos pacientes tuvieron un descenso de la SrO_2 bilateral fluctuante (Figura 9) que fue estadísticamente significativo.

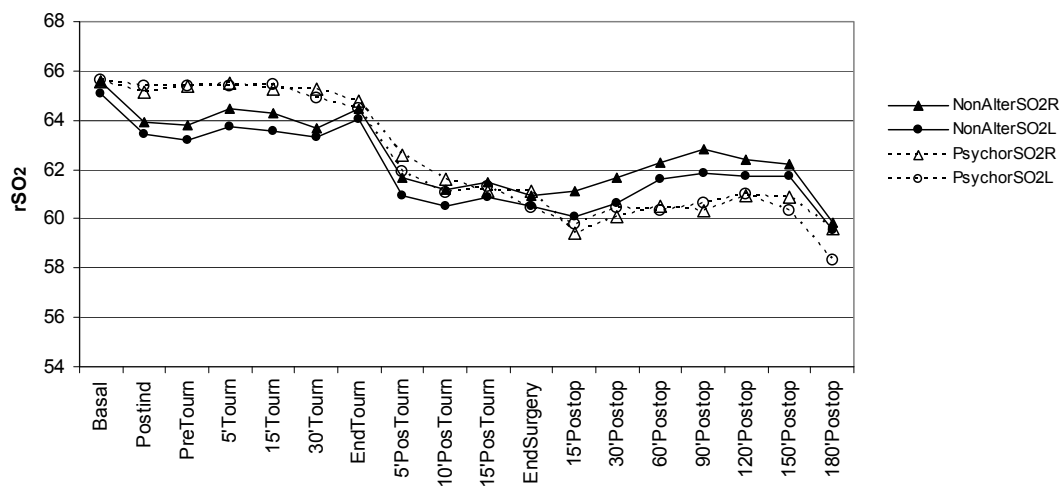
Figura 9. Valores medios de la saturación regional de oxígeno en cada hemisferio durante el procedimiento en pacientes sin alteraciones y pacientes con declive ejecutivo.



NonAltrSO2R: Saturación cerebral regional derecha del grupo sin cambios. NonAltrSO2L: Saturación cerebral regional izquierda del "grupo sin cambios". EFrSO2R: Saturación cerebral regional derecha del grupo "EF Alt". EFrSO2L: Saturación cerebral regional izquierda del grupo "EF Alt".

Los pacientes con síntomas psicológicos tuvieron valores basales de SrO_2 similares a los de los pacientes sin cambios. No obstante, tuvieron más probabilidad de alcanzar valores absolutos de $SrO_2 < 50\%$ en ambos hemisferios, y tienen más desaturaciones $> 20\%$ del basal en el hemisferio izquierdo que los pacientes sin cambios (Figura 10). Los pacientes que presentaron síntomas psicológicos también tendían a tener niveles más altos de PCR ($P = 0.0603$) (Tabla 9).

Figura 10. Valores medios de la saturación regional de oxígeno en cada hemisferio durante el procedimiento en pacientes sin alteraciones y pacientes con alteraciones psicológicas.



NonAltrSO₂R: Saturación cerebral regional derecha del “grupo sin cambios”. NonAltrSO₂L: Saturación cerebral regional izquierda del “grupo sin cambios”. PsychorSO₂R: Saturación cerebral regional derecha del grupo “Psycho Alt”. PsychorSO₂L: Saturación cerebral regional izquierda del grupo “Psycho Alt”.

El único paciente con un declive combinado (declive de memoria, déficit VM-EF y síntomas psicológicos) mostró una sorprendente asimetría de los valores SrO₂ izquierdo-derecho a lo largo del procedimiento (rango del cambio 9%-11%); los valores del hemisferio izquierdo fueron más bajos.

La pérdida hemática fue diferente entre los pacientes sin cambios y aquellos con déficit de memoria (P = 0.0330), y en el grupo sin cambios hubo más pacientes que fueron transfundidos que en el grupo con declive de memoria (P = 0.0456). Los valores de hemoglobina al alta hospitalaria fueron más bajos en los pacientes sin cambios en la memoria (P = 0.011) o cambios psicológicos (P = 0.049) (Tabla 9).

6. DISCUSIÓN

Los pacientes sometidos a artroplastia de rodilla incluidos en nuestro estudio desarrollaron DCPO a la semana y a los tres meses del postoperatorio con una incidencia de 21,6%, similar a la de la literatura incluyendo pacientes mayores de 65 años sometidos a cirugía ortopédica.

A diferencia de las series publicadas^{1,3,7,10-12}, nosotros no hallamos una asociación entre la edad y DCPO u otros factores, probablemente debido a la homogeneidad de nuestra población^{3,4,7}. Nosotros diseñamos un estudio con una población homogénea sometidos a un único tipo de cirugía, y un relativamente buen estado físico (ASA 1-2). Todos vivían en la misma área metropolitana, fueron operados a primera hora de la mañana para controlar el ritmo circadiano^{26,51}, y recibieron el mismo tipo de anestesia y analgesia postoperatoria. La artroplastia total de rodilla fue realizada por el mismo equipo quirúrgico y anestésico. De la misma manera, la batería de tests neuropsicológicos fueron administrados por el mismo neuropsicólogo en todos los casos. Además, excluimos a los pacientes que fueron sometidos a una revisión de la prótesis de rodilla o cualquier otra intervención quirúrgica antes de que fuera administrada la tercera batería neuropsicológica. Así, los únicos factores que puedan afectar el desarrollo de DCPO fueron los relacionados con un único procedimiento anestésico-quirúrgico.

La concentración de proteína C-reactiva y nivel intelectual no estuvieron relacionados con la DCPO.

Aunque se ha especulado que la depresión puede estar asociada con pobres resultados en los tests^{11,52,53}, este factor tampoco resultó estar relacionado con el desarrollo de DCPO en nuestro estudio. No obstante, aunque las quejas subjetivas no fueron asociadas a malos resultados en los tests, no podemos descartar la posibilidad de que puedan ser relevantes dado que están involucrados cambios subjetivos en la percepción.

En nuestro estudio distribuimos a los pacientes en dos grupos para conocer si la falta de calentamiento activo tenía un efecto protector sobre el cerebro, traducido en una disminución de la DCPO postoperatoria.

La temperatura timpánica descendió por debajo de 35°C en el 88% de los pacientes del grupo estándar (que no fueron calentados), y en el 25,3% de estos pacientes la temperatura llegó a niveles inferiores a 34°C. A pesar de estas bajas temperaturas, ningún paciente tuvo sensación de frío ni presentó temblores. Sabemos que estas temperaturas bajas pueden pasar desapercibidas para los pacientes y los anestesiólogos cuando se trata de una anestesia locoregional^{24,46,54} y, por este motivo, es recomendable la monitorización rutinaria de la temperatura en todas las cirugías. Los mecanismos de compensación (vasoconstricción compensadora y actividad muscular) no se ponen en marcha hasta que el bloqueo anestésico está totalmente revertido, lo que explica por qué el 92% de los pacientes del grupo estándar aún permanecían hipotérmicos 3h después de la cirugía y no se quejaban de sensación de frío.

Por otro lado, nos han sorprendido las bajas temperaturas del grupo calentado. La normotermia sólo se mantuvo en el 25,3% de los pacientes calentados, aunque las temperaturas estuvieron por encima de 35,5°C en la mayoría de pacientes de este grupo. Esto se puede explicar por el hecho que sólo la mitad superior del cuerpo puede ser calentada en este tipo de cirugía, mientras que la mitad inferior está sometida al bloqueo simpático producido por la anestesia espinal, lo que conlleva una pérdida de calor en la mitad inferior del cuerpo donde la superficie no puede ser calentada. Además, se añade que la reperfusión tras la retirada del torniquete conlleva una disminución de la temperatura corporal³³.

Detectamos DCPO en el 19,4% de pacientes del grupo activamente calentados y un 2,3% en el grupo estándar en el 4º día del postoperatorio (P=0.0058). A los tres meses desapareció el efecto protector de la ausencia de calentamiento frente a la aparición de DCPO.

Considerando que no pudimos mantener la normotermia en todos los pacientes que fueron activamente calentados, y que nuestro objetivo era determinar si el mantenimiento de una temperatura normal podría influir en el desarrollo de DCPO, decidimos reagrupar a los pacientes en rangos acordando con la temperatura más baja alcanzada. El análisis de estos subgrupos mostró que la DCPO fue significativamente más frecuente al 4º día y los 3 meses en pacientes que mantuvieron la temperatura $>36^{\circ}\text{C}$. Una temperatura superior a 36°C surgió como factor de riesgo independiente en los dos tiempos. Por otro lado, 36,8% de los pacientes cuya temperatura llegó a ser $\leq 34^{\circ}\text{C}$ desarrollaron DCPO a los 3 meses después de la cirugía. Creemos que una hipotermia extrema en los pacientes no calentados podría explicar los pacientes con DCPO en este grupo.

En nuestra opinión, el mantenimiento de la temperatura “normal” parece haber hecho a los pacientes de este estudio más vulnerables para padecer DCPO. No pudo ser identificado otro factor de riesgo para DCPO a los 3 meses, ya sea independiente o asociado con la temperatura.

Una hipotermia moderada protege el cerebro y es inducida en situaciones en que se prevee un daño cerebral^{55,56}. Sin embargo, estos problemas no son esperados durante una cirugía con anestesia convencional, y menos aún cuando se usan técnicas de anestesia regional^{24,32,46}.

Las guías de buena práctica para anestesia, normalmente, recomiendan el uso del calentamiento para mantener la temperatura corporal normal en situaciones de anestesia general^{23,25,26}. Extrapolando con cautela nuestros resultados a otros tipos de cirugía y a la anestesia general, quizás deberíamos preguntarnos si los límites del calentamiento activo son aconsejables.

En todos los pacientes monitorizamos de forma observacional la saturación cerebral regional de oxígeno a ambos lados de la frente (bilateral). A diferencia de los estudios que han comparado la SrO_2 perioperatoria centrándose en el valor más bajo alcanzado^{39-41,57}, nosotros investigamos los cambios ocurridos en cada hemisferio independientemente y buscado su relación con los cambios

detectados en los tests neuropsicológicos de las funciones ligadas al hemisferio derecho o izquierdo. Para ello siguiendo el modelo de Price y col¹⁵, realizamos un estudio “post-hoc” y reagrupamos los resultados de las pruebas neuropsicológicas de forma que pudiéramos clasificar a los pacientes según tuvieran alteración de la memoria, de la función ejecutiva o de ambas.

En los pacientes que tuvieron declive de la memoria observamos un descenso de los valores de SrO₂ en hemisferio derecho >25% del basal a lo largo del procedimiento; este descenso fue significativamente mayor que el observado en pacientes sin ningún tipo de deterioro. Queremos hacer hincapié en la asimetría entre hemisferios, respecto al cambio de los valores de SrO₂, que hallamos en los pacientes con declive de memoria. Hasta donde sabemos este comportamiento no ha sido descrito previamente.

Los dos pacientes de nuestro estudio con deterioro exclusivo VM-EF mostraron unas fluctuaciones remarcables en los valores de SrO₂. De la misma manera, el único paciente con un deterioro combinado (deterioro simultáneo de memoria, VM-EF y quejas subjetivas) tuvo una gran asimetría derecha-izquierda en los valores de SrO₂ a lo largo del procedimiento. En este paciente en concreto, los valores del hemisferio izquierdo fueron inferiores. Sugerimos que una marcada asimetría en los valores de SrO₂ puede reflejar un desequilibrio en el consumo o aporte de oxígeno. Basado en nuestro pequeño análisis post-hoc no podemos saber qué corte en la asimetría puede ser reflejado en tipos específicos de declive cognitivo.

Nuestros hallazgos indican un deterioro en la memoria evidente tres meses después de la artroplastia de rodilla en uno de cada seis pacientes operados con anestesia espinal. Por otra parte, observamos síntomas psicológicos subjetivos en pacientes sin declive cognitivo asociado.

En nuestra serie, el deterioro de memoria fue la disfunción cognitiva más frecuente (16,8%), en comparación al deterioro VM-EF (2,4%) o al declive combinado (0,8%). Estos resultados son consistentes con los hallazgos de Price y col¹⁵. Las ligeras diferencias de porcentaje

de incidencia entre su estudio y el nuestro pueden ser explicadas por las diferencias en la variabilidad de la población.

Los diferentes tipos de declive que nosotros y Price y col. observamos nos sugiere que el hemisferio izquierdo, donde la memoria es procesada predominantemente, puede ser clínicamente más vulnerable que el hemisferio derecho, donde predomina la actividad relacionada con VM-EF. No obstante, esta hipótesis requiere más pruebas.

Treinta y tres de nuestros pacientes (26,4%) presentaron síntomas psicológicos de nueva aparición en la escala subjetiva al tercer mes de seguimiento. Nos parece interesante que en la mayoría de estos pacientes no se detectó declive de memoria o VM-EF con los instrumentos utilizados. Este hallazgo de quejas subjetivas de memoria y dificultad de concentración, no relacionadas con la presencia de DCPO detectada con instrumentos específicos, también ha sido reportada por otros autores^{4,11,52,53}. En el estudio de Dijkistra y col⁵³ las impresiones subjetivas aún estaban presentes a los seis meses de seguimiento en el 17% de los pacientes.

Maze⁵⁸ sugiere que el declive cognitivo visto en el anciano después de la cirugía puede reflejar una exacerbación de los procesos de envejecimiento, más la hipótesis que un contexto de reserva cognitiva reducida puede favorecer el desarrollo de DCPO. En opinión de Maze, la cirugía y la anestesia pueden acelerar los mecanismos que conducen a un declive cognitivo relacionado con la edad, como un estrés oxidativo que ha sido mencionado como probable causa de degeneración en el anciano.

Dentro del envejecimiento cerebral, hay un fenotipo proinflamatorio con regulación de marcadores tales como la interleukina 6 y PCR (proteína-C reactiva). En nuestro estudio, los valores de PCR preoperatoria tendieron a ser más altos en los pacientes con declive de memoria o síntomas subjetivos que en pacientes sin ningún tipo de disfunción. No obstante, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, posiblemente por el pequeño tamaño de la muestra.

Las quejas de pérdida de memoria son, a menudo, el primero y principal aviso de declive en la reserva cognitiva⁵⁹. La saturación cerebral de oxígeno disminuye con la edad, así como la respuesta de la saturación de oxígeno durante la actividad en los hemisferios cerebrales^{60,61}. Los pacientes que presentaron sólo síntomas psicológicos no tuvieron asimetría o fluctuaciones en el comportamiento de la SrO₂. No obstante, más pacientes con quejas subjetivas alcanzaron valores bilaterales absolutos de SrO₂ <50% y una desaturación del hemisferio izquierdo >20% debajo del valor basal que en el grupo que no tuvieron cambios.

Heringlake y col⁶², en su serie de 1.178 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, hallaron que los pacientes con valores basales de SrO₂ bajos y que no aumentaron con administración de oxígeno, tuvieron más incidencia de morbilidad y mortalidad postoperatoria que los pacientes que respondieron a la administración de oxígeno.

En nuestro estudio, los pacientes con los valores basales más bajos de SrO₂ tuvieron un riesgo mayor de desaturación posterior y fueron aquellos con más probabilidad de alcanzar unos valores absolutos <50%, nivel que parece ser indicativo de isquemia cerebral y riesgo de complicaciones neurológicas^{34,50,63}. Una saturación de oxígeno basal baja puede reflejar la incapacidad del tejido cerebral de absorber más oxígeno en respuesta a un aporte disminuido⁵⁰. Aumentar la entrega de oxígeno es una de las medidas destinadas para mejorar la desaturación cerebral; no obstante, nosotros no exploramos la respuesta de la SrO₂ a la administración de oxígeno en nuestro estudio por lo que no disponemos de estos datos, aunque sí observamos una desaturación cerebral significativa cuando retiramos el oxígeno al final del estudio y que no se relacionó con la saturación periférica de oxígeno.

La primera limitación de este análisis post-hoc es que la cohorte de pacientes fue reclutada originalmente para un estudio randomizado en el contexto de una intervención específica. No

obstante, los pacientes de los dos grupos tiene características similares y no hubo clínica o efecto estadísticamente significativos de la temperatura sobre la evaluación de declive de memoria y síntomas psicológicos. Por lo tanto, consideramos que el uso de los datos de estos pacientes randomizados para este análisis post-hoc está justificado.

Otra limitación fue que los valores basales de SrO_2 los recogimos antes de que a los pacientes se les administrara el oxígeno. La incidencia de desaturaciones relativas probablemente habría sido más alta si los valores basales se hubieran obtenido tras la administración de oxígeno. No obstante, esta decisión está en consonancia con el uso de esta lectura basal en otros estudios^{39,40,43,64}. Sólo Murkin y Arango^{48,65} administraron oxígeno antes de la lectura basal.

Sorprendentemente, los valores de hemoglobina al alta fueron más bajos en los pacientes sin cambios cognitivos, aunque hubo más pacientes transfundidos que en aquellos con declive de memoria. Desconocemos la significancia de esta observación.

Como síntesis de la primera parte del estudio, decir que el mantenimiento de la temperatura timpánica por encima de 36°C aumenta de manera marcada el riesgo de padecer DCPO, independientemente de otros factores. Estos resultados deberían ser confirmados en otros estudios, pero ofrece alguna indicación preliminar por la que quizás deberíamos reconsiderar el supuesto que el calentamiento activo, para mantener temperatura corporal perioperatoria normal, mejora el pronóstico de los pacientes.

Respecto a la segunda parte del estudio, podemos sugerir que la detección de una asimetría en los valores perioperatorios de SrO_2 debería alertar de la posibilidad del inicio postoperatorio de un declive de memoria. Hemos visto un deterioro de memoria en casi 17% de nuestros pacientes y

casi 27% aquejaron síntomas psicológicos tres meses tras artroplastia total de rodilla con anestesia espinal.

Queda por demostrar si el tratamiento activo del paciente para intentar que las cifras de SrO_2 no disminuyan $>20\%$ o no desciendan por debajo de cifras absolutas del 50%, puede tener un efecto protector frente al declive cognitivo postoperatorio.

Consideramos de gran importancia llegar a tener unas pruebas neuropsicológicas, que se pudieran realizar de forma sencilla en el preoperatorio de todos los pacientes, para conocer con qué situación cognitiva basal llegan a quirófano.

Esto es fundamental en los pacientes de edad avanzada, que son los que tienen mayor riesgo de padecer un declive cognitivo postoperatorio y se podrían beneficiar, tanto de una mejora preoperatoria como de una detección precoz de cualquier evento intraoperatorio, potencialmente modificable por el equipo anestésico quirúrgico que le atiende durante el procedimiento.

La aplicación de las nuevas tecnologías de la información y como iniciación a este medio, seguro que pueden darle el empuje necesario, con aplicaciones de ordenador, etc.

Las largas pruebas que hemos realizado (45') y la necesidad de ser dadas por neuropsicólogos, hacen inviable su aplicación en la práctica rutinaria.

Se abre un campo de estudio muy interesante y que comienza a producir resultados en diferentes equipos internacionales de neurocientíficos.



7. CONCLUSIONES

1.

- *La incidencia global de Disfunción Cognitiva Postoperatoria en nuestra población fue 11.3% a los 4 días y 21.6% a los 3 meses, en concordancia con la literatura, que hablan de una incidencia entre 17%-25% en pacientes intervenidos de cirugía ortopédica a los tres meses del postoperatorio^{1,4,8,9}.*
- *La incidencia de declive de memoria y de declive de la función ejecutiva en nuestra población fue de 16,8% y 2,4% respectivamente. La incidencia de Declive cognitivo en nuestra población fue superior en pacientes con declive de memoria que los pacientes con declive en la función ejecutiva.*
- *Un 26.4% de pacientes presentaron quejas subjetivas de pérdida de memoria y concentración, ansiedad y depresión que no estaban presentes preoperatoriamente.*

2.

No conseguimos mantener la normotermia en todos los pacientes que calentamos activamente. En estos pacientes la temperatura timpánica se mantuvo entre 35° y 37°C. Además, la temperatura ha disminuido de forma significativa a lo largo del procedimiento, de manera más evidente en los pacientes no calentados. De todos modos, ningún paciente manifestó sensación de discomfort térmico.

3.

La incidencia de DCPO ha sido superior en pacientes con temperaturas $\leq 34^\circ$ y de manera significativa cuando la temperatura ha sido $> 36^\circ$ a los tres meses del postoperatorio.

Sólo la temperatura corporal $> 36^\circ\text{C}$ ha constituido un factor de riesgo de DCPO a los 4 días y 3 meses.

La hipotermia mantenida en los pacientes del grupo que no fue calentado activamente ha tenido un efecto protector de la DCPO a los 4 días de la IQ.

Los cambios intraoperatorios en las variables hemodinámicas y respiratorias no se han correlacionado con el desarrollo de DCPO ni con el declive cognitivo.

La pérdida hemática y cifras de Hb al alta no se han relacionado con la aparición de DCPO, declive cognitivo ni síntomas psicopatológicos a los tres meses del postoperatorio.

Encontramos cifras de PCR más elevadas en los pacientes con declive de memoria y síntomas psicopatológicos.

4.

El rango de valores de SrO_2 objetivado se encontró dentro de los valores considerados normales en todos los pacientes, aunque un paciente tuvo una cifra basal de 44% en hemisferio derecho y otro un valor basal de 47% en el hemisferio izquierdo.

La SrO_2 de los dos hemisferios ha disminuido de manera significativa a lo largo del procedimiento. En algunos pacientes las cifras variaron de manera diferente comparando el lado derecho con el izquierdo.

5.

El comportamiento de la SrO₂ no se ha correlacionado con los parámetros hemodinámicos (TA y FC) a lo largo del procedimiento.

El comportamiento de la SrO₂ no ha tenido correlación con los parámetros respiratorios (FR, capnografía y SatO₂ periférica) a lo largo del procedimiento.

6.

Los pacientes con declive de memoria han presentado una asimetría significativa de los dos hemisferios en las cifras de SrO₂, que puede reflejar un desequilibrio en la oxigenación cerebral.

Consideramos que podemos afirmar que una asimetría entre hemisferios de los valores de SrO₂ debe alertar de un posible declive de memoria a los tres meses del postoperatorio.

Además, un comportamiento fluctuante de la SrO₂ puede asociarse a un declive postoperatorio de la función ejecutiva.

La presencia de síntomas psicopatológicos se ha relacionado con cifras de SrO₂ <50% y disminución de la saturación del hemisferio izquierdo >20% con respecto a las cifras basales. Esta desaturación puede reflejar un compromiso de la oxigenación cerebral.

8. APÉNDICE

Apéndice 1

Evaluación neurocognitiva en la primera fase de nuestro estudio

1. Nivel intelectual y Memoria

- *Vocabulary** (WAIS III)¹⁶. Este subtest de vocabulario valora palabras de memoria a largo plazo, dando un score que refleja el nivel intelectual.

- *Auditory Verbal Learning*** (AVLT-AVLD)¹⁷. Se pide al paciente que recuerde tantas palabras como sea posible de una lista de 15. Se solicita un recuerdo inmediato y la media de cinco ensayos es registrada (AVTO); un score para memoria retrasada o memoria a medio plazo también es registrada (AVD).

- *Memory Logic I-II* (WMS III)¹⁸. Estos subtests valoran la recuperación de la memoria inmediata de un texto de prosa (subtest I) y recuperación de la memoria a medio plazo (subtest II).

- *Visual Reproduction I - II* (WMS III)¹⁸. La memoria de contenido visual inmediata (I) y retardada (II) es probada.

2. Atención Selectiva/Memoria Operativa

- *Digits*** (WAIS III)¹⁶. Estos subtests se llevan a cabo por medio de recordar dígitos. *Método directo*: el paciente repite una secuencia de dígitos en orden, proveyendo un test de atención pasiva al estímulo verbal. *Método indirecto*: el paciente repite una secuencia de dígitos, pero en orden inverso, proveyendo un test de atención sostenida y memoria operativa.

3. Atención Sostenida / Coordinación Visuo-Manual

- *Digit Symbol-Coding (WAIS III)*¹⁶. El procedimiento pide motricidad fina y es un test de coordinación visuo-manual. El test incluye un componente de velocidad que evalúa la nueva capacidad de aprendizaje, atención sostenida, velocidad de procesamiento y velocidad psicomotora.

- *Trail Making Test (TMT-A and TMT-B)*¹⁹. El TMT evalúa las habilidades de organización motora y especial en respuesta al estímulo, velocidad de rendimiento y atención sostenida (TMT-A), así como la flexibilidad mental (TMT-B).

Clinical exploration, psychological state and disorders

1. Ansiedad/Depresion

Anxiety Scale / Hospital Depression (HAD)²⁰.

2. Percepción Subjetiva

Este aspecto fue evaluado por la escala de calidad de vida relacionada con la salud incluyendo puntos que preguntan acerca de quejas subjetivas de memoria y concentración²¹.

3. Neuroticismo*

N scale del Personality Questionnaire by Eysenck (EPQ-RS) modificado²².

*realizado solo una vez, en tiempo basal.

**administrado a los 4 días.

Apéndice 2

Evaluación neurocognitiva en la segunda fase del estudio

*Vocabulary (of the Wechsler Adult Intelligence Scale, version III [WAIS III])*¹⁶. Este subtest de vocabulario valora palabras de memoria a largo plazo, dando un score que refleja el nivel intelectual; realizado sólo una vez, en tiempo basal.

Learning and verbal memory

Esta tarea requiere lenguaje y funciones que dependen principalmente del hemisferio dominante (usualmente el izquierdo).

- *Auditory Verbal Learning*¹⁷: se pide al paciente que recuerde tantas palabras como sea posible de una lista de 15. Se solicita un recuerdo inmediato y la media de cinco ensayos es registrada (AVTO); un score para memoria retrasada o memoria a medio plazo también es registrada (AVD).

- *Memory Logic I-II (of the Wechsler Memory Scale, third edition [WMS III])*¹⁸. Estos subtests valoran la recuperación de la memoria inmediata de un texto de prosa (subtest I) y recuperación de la memoria a medio plazo (subtest II).

Visual-motor coordination and executive function

Estos tests involucra un seguimiento motor-visual, conceptual visual y organización visual y memoria; estas funciones están relacionadas predominantemente con el hemisferio no dominante (usualmente el derecho).

- *Digit Symbol-Coding (WAIS III)*¹⁶, tarea que pide motricidad fina y valora la coordinación visuo-manual; incluye un componente de velocidad que evalúa la nueva capacidad de aprendizaje, atención sostenida, velocidad de procesamiento y velocidad psicomotora.

- *Trail Making Test (TMT-A and TMT-B)*¹⁹, tarea que evalúa las habilidades de organización motora y especial en respuesta al estímulo, velocidad de rendimiento y atención sostenida (TMT-A), así como la flexibilidad mental (TMT-B).

- *Visual Reproduction I-II (WMS III)*¹⁸, tarea en que la memoria de contenido visual inmediata (I) y retardada (II) es probada.

Examen clínico del estado psicológico y disfunción

Quejas subjetivas de memoria y concentración.

- The Cognitive Functioning Scale of the Spanish version of the Quality of Life in Epilepsy Inventory (version 1.0) adaptada y validada para su uso en la población española²¹.

Neuroticismo

- Una versión española adaptada de Eysenck Personality Questionnaire, validada para su uso en la población española²².

Ansiedad y depresión

- Hospital Anxiety and Depression²⁰.

9. BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Muñoz-Corsini, J. Gómez Arnau, M.C. Porras, S.Galindo y R. Jiménez. Disfunción cognitiva postoperatoria. *Rev Esp. Anesthesiol. Reanim* 1997; 44: 191-200.
- ² Keefover RW. Aging and cognition. *NeurolClin* 1998;16:635-648.
- ³ Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbit P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, van Beem H, Fraidakis O, Silverstein JH, Beneken JEW, Gravenstein JS, for the ISPOCD investigators. Long term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISDOCD1study. *Lancet* 1998; 351: 857–61.
- ⁴ Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, Houx P, Korttila K, Kuipers HM, Hanning CD, Siersma VD, Kristensen D, Canet J, Ibañez MT, Moller JT, for the ISPOCD investigators. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* 2002; 96: 1351–7.
- ⁵ Bosch B, Bartrés-Faz D, Rami L, Arenaza-Uriquijo E, Fernández-Espejo D, Junque C, Solé-Padullés C, Sánchez-Valle R, Bargalló N, Falcón C, Molinuevo JL. Cognitive reserve modulates task-induced activations and deactivations in healthy elders, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex* 2010; 46(4):451-461.
- ⁶ Nadelson MR, Sanders RD, Avidan MS. Perioperative cognitive trajectory in adults. *Br J Anaesth* 2014; 112(3):440-51.
- ⁷ Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, Jolles J, Papaioannou A, Abildstrom H, Silverstein JH, Bonal JA, Raeder J, Nielsen IK, Korttila K, Muñoz L, Dodds

C, Hanning CD, Moller JT, for the ISPOCD investigators. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 260–6.

⁸ Rodriguez RA, Tellier A, Grabowski J, Fazekas A, Turek M, Miller D, Wherrett C, Villeneuve PJ, Giachino A. Cognitive dysfunction after total knee arthroplasty. *The J Arth* 2005; 20: 763–771.

⁹ Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2009; 103 (Suppl.): i41–6.

¹⁰ Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 257–68.

¹¹ Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, Gravenstein JS. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 18–30.

¹² Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology* 2007; 106: 572–90.

¹³ Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: General anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anesth* 2006; 53: 669–77.

-
- ¹⁴ Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Szatrowski TP, Charison ME. Cognitive effects after epidural versus general anesthesia in older adults: a randomized trial. *J Am Med Assoc* 1995; 274: 857–61.
- ¹⁵ Price CC, Garvan CW, Monk TG: Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008, 108:8–17.
- ¹⁶ Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale, 3rd edn. San Antonio, TX, USA: The Psychological Corporation, 1997. Translated and adapted by TEA Ediciones, Madrid, 1999.
- ¹⁷ Rey A. L'examen clinique en psychologie. Paris: Presses Universitaires de France, 1964.
- ¹⁸ Wechsler D. Wechsler Memory Scale, 3rd edn. San Antonio, TX, US: The Psychological Corporation, 1997. Translated and adapted by TEA Ediciones, Madrid, 2004.
- ¹⁹ Reitan R. Trail making test: Manual for administration, scoring, and interpretation. Bloomington: Indiana University, 1956.
- ²⁰ Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361–70.
- ²¹ Torres X, Arroyo S, Araya S, de Pablo J. The Spanish version of the quality-of-life in epilepsy inventory (QOLIE-31): translation, validity and reliability. *Epilepsia* 1999; 40: 1299–304.

²² Eysenck HJ, Eysenck SBG. Cuestionario revisado de la personalidad de Eysenck (EPQ-R). Madrid: TEA Ediciones, 1997.

²³ Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology* 2008; 109: 318–38.

²⁴ Cattaneo CG, Frank SM, Hesel TW, El-Rahmany HK, Kim LJ, Tran KM. The accuracy and precision of body temperature monitoring methods during regional and general anesthesia. *Anesth Analg* 2000; 91: 938–45.

²⁵ Lenhardt R. Monitoring and thermal management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 569–81.26.

²⁶ Torossian A. Thermal management during anaesthesia and thermoregulation standards for the prevention of inadvertent perioperative hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; 22: 659–68.

²⁷ Leslie K. Perioperative hypothermia in the high-risk surgical patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 485–98.

²⁸ Kabon B, Bacher A, Spiss CK. Therapeutic hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 551–68.

²⁹ Ali SM, Harmer M, Kirkham F. Cardiopulmonary bypass temperature and brain function: review article. *Anaesthesia* 2005; 60: 365–72.

- ³⁰ Sessler DI. Temperature monitoring and management during neuroaxial anesthesia. *Anesth Analg* 1999; 88: 243–5.
- ³¹ Doufas AG. Consequences of inadvertent perioperative hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 535–49.
- ³² Frank SM, El-Rhamany HK, Cattaneo CG, Bames RA. Predictors of Hypothermia During Spinal Anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 92:1330-4.
- ³³ Akata T, Kanna T, Izumi K, Kodama K, Takahashi S. Changes in body temperature following deflation of limb pneumatic tourniquet. *J Clin Anesth* 1998; 10: 17–22.
- ³⁴ Cho H, Nemoto EM, Yonas H, Balzer J, Sclabassi RJ: Cerebral monitoring by means of oximetry and somatosensory evoked potentials during carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 1998, 89:533–538.
- ³⁵ Schwartz G, Litscher G. Transcranial cerebral oximetry, transcranial Doppler sonography, and heart rate variability; useful neuromonitoring tools in anaesthesia and intensive care?. *European Journal of Anesthesiology* 2002; 19: 543-549.
- ³⁶ Levy WJ, Levin S, Chance B. Near-infrared measurement of cerebral oxygenation. Correlation with electroencephalographic ischemia during ventricular fibrillation. *Anesthesiology* 1995; 83: 738-746.

³⁷ Samra SK, Dy EA, Welch K, Dorje P, Zelenock GB, Stanley JC. Evaluation of a Cerebral Oximeter as a Monitor of cerebral Ischemia During Carotid Endarterectomy. *Anesthesiology* 2000; 93: 964-70.

³⁸ Kishi K, Kawaguchi M, Yoshitani K, Nagahata T, Furuya H: Influence of patient variables and sensor location on regional cerebral oxygen saturation measured by INVOS 4100 near-infrared spectrophotometers. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003, 15:302–306.

³⁹ Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, Proietti R, Tufano R, Danelli G, Fierro G, De Cosmo G, Servillo G, on behalf of the Collaborative Italian Study Group on Anesthesia in Elderly Patients: Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia. *Anesth Analg* 2005, 101:740–747.

⁴⁰ Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, Proietti R, Tufano R, Montanini S, on behalf of the Collaborative Italian Study Group on Anaesthesia in Elderly Patients, Danelli G, Nuzzi M, Mentegazzi F, Torri G, Martani C, Spreafico E, Fierro G, Pugliese F, De Cosmo G, Aceto P, Servillo G, Monaco F: Monitoring cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing general abdominal surgery: a prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol* 2007, 24:59–65.

⁴¹ Yao FS, Tseng CC, Ho CY, Levin SK, Illner P: Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004, 18:552–558.

- ⁴² Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM 3rd, Rodriguez AL, Magovern CJ, Zaubler T, Freundlich K, Parr G: Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009, 87:36–44.
- ⁴³ Reents W, Muellges W, Franke D, Babin-Ebell J, Elert O: Cerebral oxygen saturation assessed by near-infrared spectroscopy during coronary artery bypass grafting and early postoperative cognitive function. *Ann Thorac Surg* 2002, 74:109–114.
- ⁴⁴ Zheng F, Sheinberg R, Yee MS, Ono M, Zheng Y, Hogue CW: Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring and neurologic outcomes in adult cardiac surgery patients: a systematic review. *Anesth Analg* 2013, 116(3):663–676.
- ⁴⁵ Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT, the ISPOCD group. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 275–89.
- ⁴⁶ Arkilic CF, Akca O, Taguchi A, Sessler DI, Kurz A. Temperature monitoring and management during neuroaxial anesthesia: an observational study. *Anesth Analg* 2000; 91: 662–6.
- ⁴⁷ Hong SW, Shim JK, Choi YS, Kim DH, Chang BC, Kwak YL: Prediction of cognitive dysfunction and patients' outcome following valvular heart surgery and the role of cerebral oximetry. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008, 33:560–565.
- ⁴⁸ Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I, Cleland A, Schaefer B, Irwin B, Fox S: Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg* 2007, 104:51–58.

- ⁴⁹ Mille T, Tachimiri ME, Klersy C, Ticozzelli G, Bellinzona G, Blangetti I, Pirrelli S, Lovotti M, Odero A: Near infrared spectroscopy monitoring during carotid endarterectomy: which threshold value is critical?. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004, 27:646–650.
- ⁵⁰ Casati A, Spreafico E, Putzu M, Fanelli G: New technology for noninvasive brain monitoring: continuous cerebral oximetry. *Minerva Anesthesiol* 2006, 72:602–625.
- ⁵¹ Rasmussen LS, O'Brien JT, Silverstein JH, Johnson TW, Siersma VD, Canet J, Jolles J, Hanning CD, Kuipers HM, Abildstrom H, Papaioannou A, Raeder J, Yli-Hankala A, Sneyd JR, Muñoz L, Moller JT, for the ISPOCD investigators. Is peri-operative cortisol secretion related to postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1225–31.
- ⁵² Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT, the ISPOCD group. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 275–89.
- ⁵³ Dijkstra JB, Houx PJ, Jolles J. Cognition after major surgery in the elderly: test performance and complaints. *Br J Anaesth* 1999; 82: 867–74.
- ⁵⁴ Frank SM, Nguyen JM, García CM, Barnes RA. Temperature monitoring practices during Regional Anesthesia. *Anesth Analg* 1999; 88: 373–7.
- ⁵⁵ Doufas AG. Consequences of inadvertent perioperative hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 535–49.
- ⁵⁶ Kabon B, Bacher A, Spiss CK. Therapeutic hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 551–68.

- ⁵⁷ Kazan R, Bracco D, Hemmerling TM: Reduced cerebral oxygen saturation measured by absolute cerebral oximetry during thoracic surgery correlates with postoperative complications. *Br J Anaesth* 2009, 103:811–816.
- ⁵⁸ Maze M: Taking the lead in research into postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 2008, 108:1–2.
- ⁵⁹ Grady CL: Cognitive neuroscience of aging. Review. *Ann N Y Acad Sci* 2008, 1124:127–144.
- ⁶⁰ Jayakar A, Dunoyer C, Rey G, Yaylali I, Jayakar P: Near-infrared spectroscopy to define cognitive frontal lobe functions. *J Clin Neurophysiol* 2005, 22:415–417.
- ⁶¹ Kwee IL, Nakada T: Dorsolateral prefrontal lobe activation declines significantly with age-functional NIRS study. *J Neurol* 2003, 250:525–529.
- ⁶² Heringlake M, Garbers C, Käbler JH, Anderson I, Heinze H, Schön J, Berger KU, Dibbelt L, Sievers HH, Hanke T: Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2011, 114:58–69.
- ⁶³ Edmonds HL Jr, Ganzel BL, Austin EH 3rd: Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004, 8:147–166.
- ⁶⁴ Fudickar A, Peters S, Stapelfeldt C, Serocki G, Leiendecker J, Meybohm P, Steinfath M, Bein B: Postoperative cognitive deficit after cardiopulmonary bypass with preserved cerebral oxygenation: a prospective observational pilot study. *BMC Anesthesiol* 2011, 11:1–6.

- ⁶⁵ Murkin JM, Arango M: Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation.
Br J Anaesth 2009, *103*(BJA/PGA Suppl 1):i3–i13.

10. ANEXO

ARTÍCULO 1

F. Salazar, M. Doñate, T. Boget, A. Bogdanovich, M. Basora, F. Torres y
N. Fàbregas.

*Intraoperative warming and post-operative cognitive dysfunction after total
knee replacement.*

Acta Anaesthesiol Scand 2011; 55:216-222. (*factor de impacto:2.31*)

Intraoperative warming and post-operative cognitive dysfunction after total knee replacement

F. SALAZAR¹, M. DONATE², T. BOGET², A. BOGDANOVICH¹, M. BASORA¹, F. TORRES^{3,4} and N. FÀBREGAS¹

Departments of ¹Anesthesia, ²Neuropsychology, Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain, ³Statistics and Methodology Support Unit (USEM), IDIBAPS, Hospital Clinic, Barcelona, Spain and ⁴Laboratory of Biostatistics and Epidemiology, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Background: Post-operative cognitive dysfunction (POCD) can affect 30% of orthopedic surgery patients. We hypothesized that perioperative temperature has an impact on POCD.

Methods: We included 150 patients over 65 years of age scheduled for total knee replacement under spinal anesthesia. They were randomized to receive standard care (sheet cover) or active warming. Neurocognitive assessment (11 subtests) was performed pre-operatively and at day 4 (three subtests) and 3 months (10 subtests). A control group of 55 nonsurgical patients took the same tests at equivalent times. POCD was defined as an individual score decrease of more than 2 standard deviations (SDs) below the baseline on at least two subtests or 2SDs in the combined z-score, in both cases using control-adjusted changes.

Results: Tympanic temperature declined below 35 °C in 88% of standard-care patients; 25.3% of warmed patients had a temperature ≥ 36 °C. On day 4, 3.2% of standard-care patients and 19.4% of warmed patients had POCD ($P = 0.0058$). At 3 months, there were no between-group differences (standard care, 14.3%; warmed, 6.5%) ($P = 0.2440$).

Conclusions: Perioperative warming was associated with a higher incidence of cognitive dysfunction at 4 days after total knee replacement in patients >65 years of age.

Accepted for publication 29 October 2010

© 2011 The Authors
Journal compilation © 2011 The Acta Anaesthesiologica Scandinavica Foundation

POST-OPERATIVE cognitive dysfunction (POCD), denoting a decline in cognitive function detected days or weeks after surgery, is marked by loss of memory and difficulty in concentrating. Symptoms may persist for months.^{1,2} Orthopedic and trauma surgery are the noncardiac settings that place patients at the greatest risk.^{3–5} The causes of POCD remain unclear and only age seems to be an independent risk factor 3 months after surgery.^{3,5–9} The incidence can be as high after regional anesthesia as after general anesthesia, and the degree of dysfunction seems to be equally serious.^{7,10–12}

Changes in temperature regulation during anesthesia and surgery lead to hypothermia whichever technique is chosen.^{13–15} Many studies have shown that moderate hypothermia can increase such complications as blood loss, post-operative infection, and cardiac morbidity, delaying hospital discharge.^{14,16} Monitoring temperature during general anesthesia with the aim of maintaining normothermia has thus become a standard practice,^{15,17–19}

even though a decrease of 2–3 °C is known to protect the brain against ischemia and hypoxemia.^{14,20,21} However, we have been unable to locate studies in which perioperative body temperature was recorded in order to assess a possible correlation with the development of POCD after noncardiac surgery.

Our aim was to explore this possibility prospectively in a homogeneous high-risk population, specifically patients scheduled for total knee arthroplasty under spinal anesthesia. We hypothesized that perioperative temperature may be related to the development of POCD and that the incidence would be lower if hypothermia had occurred.

Material and methods

In this randomized, single-blind clinical trial, the cognitive tests were administered by a neuropsychologist.

chologist who was not involved with patient care. After approval of the study by the hospital research ethics committee, patients of both sexes over the age of 65 years were recruited when scheduled for total knee replacement under spinal anesthesia. All recruited patients were in American Society of Anesthesiologists (ASA) class 1 or 2 and gave their informed consent before enrollment.

Patients were randomized to one of two study groups following the sequential order of sealed envelopes, which included the treatment assignment generated by the independent statistician according to the proc PLAN of the SAS software. Standard-care patients were covered with a sheet and no active warming method was applied. In the second group, patients were administered an infusion of fluids warmed with a Hotline Fluid Warmer (Smiths Medical ASD Inc., Rockland, MA) and forced air warming was applied using an Equator Convective Warming Blanket (Smiths Medical ASD Inc.) starting 30 min before anesthesia.

The neuropsychological test battery was also administered simultaneously to a control group of 55 patients whose characteristics matched those of the study groups but did not undergo surgery during the study period. The scorings of this group were used to adjust for the learning effect obtained from both surgery randomized arm results. Cognitive dysfunction was defined as a score decrease of 2 standard deviations (SDs) below baseline in two or more subtests or by a decrease of 2 SDs in the combined z-score, in both cases using control-adjusted change and following the criteria set out by the ISPOCD investigators.^{6,10,22,23}

All patients were administered a comprehensive battery of neuropsychological tests²⁴⁻²⁷ to assess global cognitive function. Psychological state²⁸⁻³⁰ was also evaluated with instruments to measure anxiety, depression, cognitive complaints, and neurosis. This battery can be applied in a 35-40-min session. All instruments are listed in Appendix 1. A vocabulary subtest²⁴ was used to reflect intellectual level only during the neuropsychological interview that took place 15 days before surgery, as part of a battery of 11 subtests. Four days after surgery, shortly before hospital discharge, three subtests in the battery were administered again to detect measurable deterioration in attention and verbal memory. These subtests were the Auditory Verbal Learning Test,²⁵ for which both total and delayed learning scores were recorded, and the Digit Span²⁴ of the Wechsler Adult Intelligence Scale III. The second testing session was scheduled at 4 days

rather than 1 week, as has been done in other studies,^{6-8,10} because patients were discharged early. Only three subtests were administered at this time because the neuropsychologists considered that more extensive testing with additional scales would overestimate the incidence of POCD at 4 days. At 3 months, the same neuropsychologist met with the patient to administer 10 subtests.

All patients over the age of 65 years, ASA 1-2, scheduled for total knee replacement were considered candidates for enrollment, subject to the following exclusion criteria: a history of central nervous system disorder or previous neurosurgery or the use of medications affecting the central nervous system (tranquilizers, antidepressants, etc.).

In addition to a standard pre-operative workup (electrocardiogram, chest radiograph, biochemistry, and hemostasis testing), C-reactive protein concentration was also determined whether or not the patients suffered from inflammatory disease before scheduled surgery. All operations were scheduled early in the morning. Patients were administered combined spinal-epidural anesthesia with 10 mg of 0.5% bupivacaine plus 10 µg of fentanyl. Midazolam (1-2 mg) was also administered for sedation.

Monitoring during surgery included hemodynamic indicators (noninvasive blood pressure, and heart rate) and respiratory variables (respiratory frequency, end-tidal carbon dioxide concentration, peripheral oxygen saturation), and tympanic temperature. An SC7000 SPN monitor (Siemens Medical Systems, Danvers, MA) was used. It was decided to record tympanic temperature because other authors have considered it the best alternative to invasive core temperature monitoring.^{13,15,17,18,31} We observed that the tympanic thermometer was easy to use and well tolerated by patients. Once the thermometer was placed properly, the ear was covered with adhesive tape to prevent air from entering or the thermometer from shifting. If the temperature was persistently low after placement, we repositioned the thermometer or switched it to the other ear. Other variables recorded included blood loss and transfusion requirements until the fourth post-operative day.

Monitored variables were recorded in the operating theater at the following time points: T1, before induction; T2, 10 min after spinal puncture; T3, just before inflating the tourniquet; T4-T6, 5 min, 15, and 30 min, respectively, after inflating the tourniquet and during surgery; T7, just before

removing the tourniquet; T8–T11, during reperfusion 5, 10, 15 min, and at the end of surgery, respectively, after removal of the tourniquet; T12 and T13, post-operatively at 15 and 30 min, respectively; and T14–T18, post-operatively every half hour for 3 h (at 60, 90, 120, 150, and 180 min, respectively) during recovery from the motor block.

Axillary temperature was recorded for the first time when the patient was on the ward, before transfer to the operating room (T0, baseline temperature). Temperature on the ward was also recorded 12, 24, and 48 h after the intervention.

Patient demographic characteristics were on record, as were duration of surgery, ischemia, and anesthetic block.

Post-operative patient-controlled analgesia was provided by means of a continuous infusion of 0.2% ropivacaine plus 2 µg/ml of fentanyl, at a rate of 3.5 ml/h and on-demand bolus administration of 1 ml of the analgesic (30-min closure time). Dexketoprofen was given at a dosage of 50 mg every 8 h. Paracetamol was given as a rescue analgesic (1 g every 8 h) if the patient assessed pain at >3 on a visual analog scale. This analgesic schedule was maintained for 48 h.

Statistical analysis

The study was designed for a statistical power of 80% to detect a 17% difference in the rate of POCD (22% in the warmed group vs. 5% in the standard-care group), at a significance level of 5% in two-sided tests. It was deemed necessary to recruit 75 patients per arm, foreseeing a 15% dropout rate.

Differences for categorical variables such as the main outcome, rate of POCD at 3 months, were analyzed using the Fisher exact test, and continuous variables using the *t*-test or analysis of variance. The Mann–Whitney test or the Kruskal–Wallis test was used to compare ordinal nonnormally distributed data. Pearson or Spearman coefficients were used to explore correlations, applied as appropriate for the type of data.

An ancillary *post hoc* analysis was performed to explore the impact on POCD of the temperature evolution as well as other continuous repeated variables such as hemodynamic variables and hemoglobin using a mixed model for repeated measures analysis. Univariate regression analysis was used to evaluate the contributions of independent variables on neuropsychological test scores. Variables associated with a *P* value ≤ 0.1 on univariate

testing or variables chosen on the basis of clinical reasoning were included in the multivariate logistic regression analysis. Analyses were performed using SAS software, version 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC). The level of significance was established at 0.05 in a two-sided testing.

Results

A total of 154 patients >65 years of age were included between March 2005 and November 2006, in the last date finished the control of neuropsychological test. One hundred and fifty patients were randomized to the standard-treatment group (*n* = 75) or the warmed group (*n* = 75). A total of 125 patients remained in the study until the end. The trial profile is included in Fig. 1.

Baseline and demographic characteristics, including the distribution of sex and age, were similar in the two treatment groups and in the control group (Table 1). Hemodynamic and respiratory variables were also similar in the treatment groups throughout the study. Also, the mean times, duration of hospital stay, blood loss, or transfusion requirements were quite similar.

POCD was detected at day 4, based on three subtest scores, in two patients in the standard-care group (3.2%) and 12 in the warmed group (19.4%) (*P* = 0.0058). At 3 months, however, no differences were detected between the two groups using the same three subtests score (standard care, 14.3%;

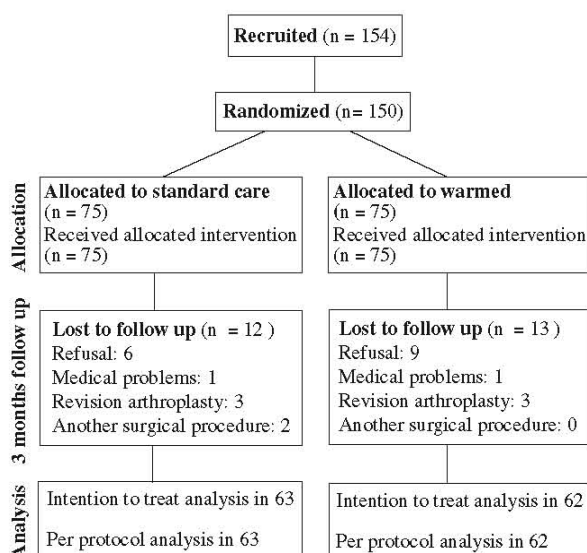


Fig. 1. Flow diagram summarizing patient recruitment, randomization, and follow-up.

Table 1

Patients' demographic characteristics, laboratory findings, and durations.			
	Control group (n = 55)	Standard-care group (n = 75)	Warmed group (n = 75)
Gender (% male/% female)	49/51	28/72	20/80
Age (years)	74 ± 6.26	73.4 ± 4.8	72.6 ± 4.5
Weight (kg)		71.8 ± 11.3	75.9 ± 11.6
Height (cm)		157.5 ± 7.7	158.6 ± 7.7
ASA (1–2) (%)		27/73	21/79
Duration of ischemia (min)		61.6 ± 19.1	61.1 ± 15
Duration of surgery (min)		88.3 ± 21	90.1 ± 19.2
Duration of recovery from motor block (min)		241.8 ± 48	243.4 ± 49.6
Baseline hemoglobin (mmol/dl)		13.4 ± 1.1	13.2 ± 1.1
Day 4 hemoglobin (mmol/dl)		8.9 ± 1.1	9.1 ± 1.05
Blood loss (% total volume)		49.26 ± 18.6	45.96 ± 17.5
Transfused patients (%)		52	44
C-reactive protein > 1 (%)		23.80	27.40
Hospital stay (days)		5.44 ± 2.6	5.57 ± 1.6

Results are expressed as percentages or mean ± standard deviation in the units indicated. ASA, American Society of Anesthesiologists physical status class.

Table 2

Post-operative cognitive dysfunction in the control and treatment groups.

	Post-operative cognitive dysfunction		P-value
	Standard treatment (n = 63)	Warmed (n = 62)	
4th day (3 subtests)	2 (3.2%)	12 (19.4%)	0.0058
3 months (3 subtests)	9 (14.3%)	4 (6.5%)	0.2440
3 months (10 subtest)	13 (20.6%)	14 (22.6%)	0.8363

Results are expressed as number of patients and percentages of the total number in that group. The Fisher exact test was used for comparisons.

warmed, 6.5%) ($P = 0.2440$). Thus, early POCD developed significantly more often in the warmed patients. A more detailed assessment was carried out at 3 months with 10 subtests; there were no differences between groups. POCD was found in 20.6% in standard-care group patients and 22.6% in the warmed group ($P = 0.8363$) (Table 2).

Temperatures were significantly lower before the anesthetic induction, with a mean ± SEM of 35.7 ± 0.4 vs. 36.0 ± 0.3 ($P < 0.0001$), and were maintained at all times until 3 h after surgery ($P = 0.0001$). No patient in the standard-care group had a temperature $\geq 36^\circ\text{C}$, and 88% of these patients reached temperatures below 35°C (25.3% even declined below 34°C). The temperature remained $\geq 36^\circ\text{C}$ for only 25.3% of the actively warmed group, but 70.6% of that group remained above 35.5°C . An exploratory *post hoc* analysis

assessed the evolution of the temperatures and their impact on the POCD. Despite the statistical differences, temperatures overlapped in the two treatment groups and thus an exploratory sensibility analysis re-grouped patients according to observed temperatures. On univariate analysis, a temperature $> 36^\circ\text{C}$ emerged as an independent risk factor for POCD detected by three subtests at 4 days [odds ratio (OR), 8.48; 95% confidence interval (CI) 1.96–36.76; $P = 0.0043$] and at 3 months (OR, 5.3; 95% CI, 1.1–24.48; $P = 0.0327$); likewise, this temperature also indicated a risk of POCD based on 10 subtests (OR, 5.34; 95% CI, 1.32–21.54; $P = 0.0185$). When 10 subtests are considered, the incidences are higher at the lowest and the highest temperatures (36.8% for $\leq 34^\circ\text{C}$ and 55.6% for $> 36^\circ\text{C}$).

Testing for symptoms of psychological distress with the battery performed on the patients, we found that 50 patients (40.3%) had symptoms of depression, anxiety, or cognitive complaints about memory, and/or concentration in isolation or in combination. Forty patients (32%) showed signs of anxiety, depression, and/or cognitive complaints that were unrelated to POCD; only 10 patients (8%) had both POCD and signs of psychological distress. No correlation could be established between the presence of such psychological symptoms and the development of POCD.

Age, C-reactive protein concentration, intraoperative respiratory and hemodynamic variables, intellectual level, and educational level did not emerge as risk factors for POCD at 4 days or at 3

months. Nor could we find a statistically significant relationship between blood loss and hemoglobin level at discharge and the development of POCD at either 4 days or 3 months.

Discussion

POCD was detected in 19.4% of the actively warmed group and in 3.2% in the standard-care group at post-operative day 4 ($P = 0.0058$). No significant difference in the incidence of POCD was found 3 months after surgery.

Tympanic temperature declined below 35 °C in 88% of the unwarmed patients (standard-care group), and in 25.3%, this temperature was below 34 °C. None of these patients reported feeling cold, however. Nor did any patient begin to shiver. We know that such low temperatures may go unnoticed by both patients and anesthetists when regional anesthesia is being used,^{17,31,32} and for this reason, routine temperature measurement is recommended. Compensatory vasoconstriction and muscular activity do not begin to occur until the anesthetic block is fully reversed, explaining why 92% of the patients in the standard-care group were still hypothermic 3 h after surgery and yet did not complain of feeling cold.

We were surprised by the low temperatures in the warmed group. Normal body temperature was maintained for only 25.3% of the warmed patients, although temperatures were over 35.5 °C for most in this group. The explanation may lie in the fact that only the upper half of the body can be warmed in this type of surgery, while the lower half is subjected to the sympathetic block produced by the spinal anesthesia. Heat is lost from the lower part of the body, where surfaces cannot be warmed. Reperfusion once the tourniquet is removed has also been shown to lower body temperature.³³

As we were unable to maintain normal temperature in all patients who were actively warmed, and as our aim was to determine whether maintaining a normal temperature could influence the development of POCD, we elected to regroup patients in ranges according to the lowest temperature reached. Analysis in these subgroups showed that POCD was significantly more common at both 4 days and 3 months in patients whose temperature remained >36 °C. A temperature exceeding 36 °C did emerge as an independent risk factor at all measurement times. On the other hand, 36.8% of patients whose temperature was ≤ 34 °C developed

POCD 3 months after surgery. We believe that extreme hypothermia in the nonwarmed patients could explain the patients with POCD in this group.

The literature includes large multicenter studies of POCD in a huge variety of noncardiac surgical settings in which interventions are carried out according to a variety of protocols.^{6,10,23} We designed our study for a homogeneous population undergoing a single type of surgery, enrolling a smaller number of patients with similar characteristics and in relatively good health (ASA 1–2). All lived in the same metropolitan area, were operated on early in the morning to control for circadian rhythms,^{19,34} and received the same type of anesthesia and post-operative analgesia. Total knee replacement was performed by the same surgical team and the anesthesia teams were also the same. Similarly, the neuropsychological test batteries were administered by the same neuropsychologist in both treatment groups and in the control group. Furthermore, we excluded patients who underwent revision knee replacements or any other operation before the third neuropsychological test battery was administered. The only factors affecting the development of POCD were those related to a single anesthetic and surgical procedure. Unlike other authors,^{3,6–10} we did not find an association between age and POCD or other factors, probably because of the homogeneity of our population. The C-reactive protein concentration and intellectual level were likewise unrelated to POCD. Although it has been speculated that depression may be associated with poorer results on tests,^{8,22,35} this factor did not prove to be related to the development of POCD in our study. However, even though subjective complaints were not associated with poorer test results, the possibility that they may be relevant should not be discounted, given that subjective changes in perceptions are involved.

Only temperature >36 °C was an independent risk factor for POCD at both 4 days and 3 months, although the low number of patients whose temperature reached that point must be considered a limitation of our study.

Maintaining normal body temperature seems to have made patients in this study more vulnerable to POCD. No other risk factor for POCD at 3 months, whether independent or associated with temperature, could be identified.

Moderate hypothermia protects the brain and is induced in situations in which brain injury can be foreseen.^{16,20} Such problems are not expected

during surgery under conventional anesthesia, however, and are even less likely when regional anesthetic techniques are used.^{17,31,32} Therefore, good practice guidelines for anesthesia currently recommend the use of warming to maintain normal body temperatures in situations of general anesthesia.^{15,18,19} Cautiously extrapolating our results to other types of surgery and to general anesthesia, it may be that we should ask whether limits on active warming are advisable.

We conclude that maintaining a tympanic temperature higher than $>36^{\circ}\text{C}$ increased the POCD risk markedly, independent of other factors. These results should be confirmed in further studies, but offer some preliminary indication that it would be wise to reconsider our assumptions about which perioperative temperatures improve prognosis, particularly that normal body temperature should be maintained.

Acknowledgement

This study has been supported by National Grant FIS PI050066.

References

- Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, Hanning CD, Rasmussen H, Kristensen, Moller JT, the ISPOCD group. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1246-51.
- Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS, the ISPOCD group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 2009; 110: 548-55.
- Muñoz-Corsini J, Gómez Arnau M.C, Porrás MC, Galindo S, Jiménez R. Disfunción cognitiva postoperatoria (Postoperative cognitive dysfunction). *Rev Esp Anestesiología Reanim* 1997; 44: 191-200.
- Rodriguez RA, Tellier A, Grabowski J, Fazekas A, Turek M, Miller D, Wherrett C, Villeneuve PJ, Giachino A. Cognitive dysfunction after total knee arthroplasty. *The J Arth* 2005; 20: 763-771.
- Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2009; 103 (Suppl.): i41-6.
- Moller JT, Chuitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, van Beem H, Fradakis O, Silverstein JH, Beneken JEW, Gravenstein JS, for the ISPOCD investigators. Long term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: IS-DOCD1study. *Lancet* 1998; 351: 857-61.
- Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 257-68.
- Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, Gravenstein JS. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 18-30.
- Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology* 2007; 106: 572-90.
- Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, Jolles J, Papaioannou A, Abildstrom H, Silverstein JH, Bonal JA, Raeder J, Nielsen IK, Korttila K, Muñoz L, Dodds C, Hanning CD, Moller JT, for the ISPOCD investigators. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 260-6.
- Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: General anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anesth* 2006; 53: 669-77.
- Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Szatrowski TP, Charison ME. Cognitive effects after epidural versus general anesthesia in older adults: a randomized trial. *J Am Med Assoc* 1995; 274: 857-61.
- Sessler DI. Temperature monitoring and management during neuroaxial anesthesia. *Anesth Analg* 1999; 88: 243-5.
- Leslie K. Perioperative hypothermia in the high-risk surgical patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 485-98.
- Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology* 2008; 109: 318-38.
- Doufas AG. Consequences of inadvertent perioperative hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 535-49.
- Cattaneo CG, Frank SM, Hesel TW, El-Rahmany HK, Kim LJ, Tran KM. The accuracy and precision of body temperature monitoring methods during regional and general anesthesia. *Anesth Analg* 2000; 91: 938-45.
- Lenhardt R. Monitoring and thermal management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 569-81.
- Torossian A. Thermal management during anaesthesia and thermoregulation standards for the prevention of inadvertent perioperative hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; 22: 659-68.
- Kabon B, Bacher A, Spiss CK. Therapeutic hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 551-68.
- Ali SM, Harmer M, Kirkham F. Cardiopulmonary bypass temperature and brain function: review article. *Anaesthesia* 2005; 60: 365-72.
- Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT, the ISPOCD group. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 275-89.
- Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, Houx P, Korttila K, Kuipers HM, Hanning CD, Siersma VD, Kristensen D, Canet J, Ibañez MI, Moller JT, for the ISPOCD investigators. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* 2002; 96: 1351-7.
- Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale, 3rd edn. San Antonio, TX, USA: The Psychological Corporation, 1997. Translated and adapted by TEA Ediciones, Madrid, 1999.
- Rey A. L'examen clinique en psychologie. Paris: Presses Universitaires de France, 1964.
- Wechsler D. Wechsler Memory Scale, 3rd edn. San Antonio, TX, US: The Psychological Corporation, 1997. Translated and adapted by TEA Ediciones, Madrid, 2004.
- Reitan R. Trail making test: Manual for administration, scoring, and interpretation. Bloomington: Indiana University, 1956.

F. Salazar et al.

28. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361–70.
29. Torres X, Arroyo S, Araya S, de Pablo J. The Spanish version of the quality-of-life in epilepsy inventory (QOLIE-31): translation, validity and reliability. *Epilepsia* 1999; 40: 1299–304.
30. Eysenck HJ, Eysenck SBG. Cuestionario revisado de la personalidad de Eysenck (EPQ-R). Madrid: TEA Ediciones, 1997.
31. Arkilic CF, Akca O, Taguchi A, Sessler DI, Kurz A. Monitoring and management during neuroaxial anesthesia: an observational study. *Anesth Analg* 2000; 91: 662–6.
32. Frank SM, Nguyen JM, García CM, Barnes RA. Temperature monitoring practices during Regional Anesthesia. *Anesth Analg* 1999; 88: 373–7.
33. Akata T, Kanna T, Izumi K, Kodama K, Takahashi S. Changes in body temperature following deflation of limb pneumatic tourniquet. *J Clin Anesth* 1998; 10: 17–22.
34. Rasmussen LS, O'Brien JT, Silverstein JH, Johnson TW, Siersma VD, Canet J, Jolles J, Hanning CD, Kuipers HM, Abildstrom H, Papaioannou A, Raeder J, Yli-Hankala A, Sneyd JR, Muñoz L, Moller JT, for the ISPOCD investigators. Is peri-operative cortisol secretion related to post-operative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1225–31.
35. Dijkstra JB, Houx PJ, Jolles J. Cognition after major surgery in the elderly: test performance and complaints. *Br J Anaesth* 1999; 82: 867–74.

Address:

Fátima Salazar García
Department of Anesthesia
Hospital Clinic
Universitat de Barcelona
C/Villarroel 170
08036 Barcelona
Spain
e-mail: 12053fsg@comb.cat

Appendix 1: Neurocognitive evaluation

Intellectual level and memory

- Vocabulary* (WAIS III).²⁴ This vocabulary subtest assesses words in long-term memory, yielding a score that reflects intellectual level.
- Auditory Verbal Learning** (AVLT-AVLD).²⁵ The patient is asked to remember as many words as possible from a list of 15. Immediate recall is requested and the average of five trials is recorded (AVTO). A score for delayed, or medium-term memory, is also recorded (AVD).

- Memory Logic I-II (WMS III).²⁶ These subtests assess immediate memory recall of a prose text (subtest I) and medium-term memory recall (subtest II).
- Visual Reproduction I-II (WMS III).²⁶ Both immediate (I) and delayed (II) memory of visual content are tested.

Selective attention/operative memory

- Digits** (WAIS III).²⁴ These subtests are carried out by means of the digit recall Direct method: The patient repeats a sequence of digits in order, providing a test of passive attention to verbal stimuli. Indirect method: The patient repeats a sequence of digits, but reversing the order, providing a test of sustained attention and operative memory.

Sustained attention/visuo-manual coordination

- Digit Symbol-Coding (WAIS III).²⁴ The procedure makes fine motor demands and is a test of visual-manual coordination. The test includes a speed component that assesses new learning ability, sustained attention, processing speed, and psychomotor speed.
- Trail Making Test (TMT-A and TMT-B).²⁷ The TMT evaluates motor and spatial organization skills in response to stimuli, performance speed, and sustained attention (TMT-A) as well as mental flexibility (TMT-B).

Clinical exploration, psychological state, and disorders

Anxiety/Depression

Anxiety Scale / Hospital Depression (HAD).²⁸

Subjective perception

This aspect was evaluated using the health-related quality of life scale including items asking about subjective complaints about memory and concentration.²⁹

*Neuroticism**

N scale from the modified Personality Questionnaire by Eysenck (EPQ-RS).³⁰

*performed only once, at baseline.

**administered at 4 days.

ARTÍCULO 2

Fátima Salazar, Marta Doñate, Teresa Boget, Ana Bogdanovich, Misericordia Basora, Ferran Torres, Isabel Gracia y Neus Fàbregas.

Relationship between intraoperative regional cerebral oxygen saturation trends and cognitive decline after total knee replacement: a post-hoc analysis.

BMC Anesthesiology 2014; 14:58 (*factor de impacto:1.33*)

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Relationship between intraoperative regional cerebral oxygen saturation trends and cognitive decline after total knee replacement: a post-hoc analysis

Fátima Salazar^{1*}, Marta Doñate², Teresa Boget², Ana Bogdanovich¹, Misericordia Basora¹, Ferran Torres³, Isabel Gracia¹ and Neus Fàbregas¹

Abstract

Background: Bilateral regional brain oxygen saturation (rSO₂) trends, reflecting intraoperative brain oxygen imbalance, could warn of brain dysfunction. Various types of cognitive impairment, such as memory decline, alterations in executive function or subjective complaints, have been described three months after surgery. Our aim was to explore the potential utility of rSO₂ values as a warning sign for the development of different types of decline in postoperative psychological function.

Methods: Observational post-hoc analysis of data for the patient sample (n = 125) of a previously conducted clinical trial in patients over the age of 65 years undergoing total knee replacement under spinal anesthesia. Demographic, hemodynamic and bilateral rSO₂ intraoperative values were recorded. An absolute rSO₂ value of <50% or a reduction of >20% or >25% below baseline were chosen as relevant cutoffs. Composite function test scores were created from baseline to three months for each patient and adjusted for the mean (SD) score changes for a control group (n = 55). Tests were used to assess visual-motor coordination and executive function (VM-EF) (Wechsler Digit Symbol-Coding and Visual Reproduction, Trail Making Test) and memory (Auditory Verbal Learning, Wechsler Memory Scale); scales were used to assess psychological symptoms.

Results: We observed no differences in baseline rSO₂ values; rSO₂ decreased significantly in all patients during surgery (P < 0.0001). Seventy-five patients (60%) had no sign of cognitive decline or psychological symptoms. Twenty-one patients (16.8%) had memory decline, 3 (2.4%) had VM-EF decline, and 33 (26.4%) had psychological symptoms. Left and right rSO₂ values were asymmetric in patients who had memory decline (mean [SD] left-right ratio of 95.03 [8.51] vs 101.29 [6.7] for patients with no changes, P = 0.0012). The mean right-left difference in rSO₂ was also significant in these patients (-2.87% [4.73%], lower on the right, P = 0.0034).

Conclusions: Detection of a trend to asymmetry in rSO₂ values can warn of possible postoperative onset of memory decline. Psychological symptoms and memory decline were common three months after knee replacement in our patients over the age of 65 years.

Keywords: Cerebral oximetry, Near-infrared spectroscopy, Postoperative memory dysfunction, Postoperative visual-motor coordination and executive function, Postoperative psychological decline

* Correspondence: 12053fsg@comb.cat

¹Department of Anesthesia, Hospital Clinic de Barcelona, (Universitat de Barcelona), Barcelona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© 2014 Salazar et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Non-invasive recording of regional cerebral oxygen saturation (rSO₂) may facilitate intraoperative continuous monitoring of changes in oxygenation and cerebral hemodynamics [1-4]. Casati et al. [5] hypothesized that controlling intraoperative rSO₂ may help attenuate the possible effects of brain hypoxia on cognitive function. These and other authors [6-9] have found rSO₂ reduction to be significantly correlated with decline, specifically post-operative cognitive dysfunction (POCD) after abdominal and cardiac surgery under general anesthesia. A recent meta-analysis, however, did not find evidence to support this correlation in cardiac surgery [10].

Individuals older than 60 years had higher risk for POCD after major non-cardiac surgery in a study by Monk et al. [11], and we also saw increased risk in a trial enrolling patients who underwent knee replacement under spinal anesthesia [12]. When Price et al. [13] analyzed a subgroup of the non-cardiac surgical patients of Monk et al., they were able to identify different types of decline, finding memory impairment in 13.6%, executive function impairment in 8.4%, and a combination of both in 2.9%. Since we had information available on both rSO₂ trends and specific types of decline for patients in our earlier study [12], we hypothesized that a post-hoc analysis of the data might confirm the findings of Price et al. and also allow us to explore a possible relationship between type of cognitive decline and either right-brain or left-brain desaturation. Our psychological assessments encompassed memory, visual-motor coordination and executive function (VM-EF) as well as subjective psychological complaints of memory loss, inability to concentrate, anxiety, and depression. Thus, some of the neuropsychological tests utilized evaluated functions predominantly related to one hemisphere or the other.

We designed the present post-hoc analysis of rSO₂ trends in the hope of finding more specific information about the development of cognitive decline. Our aim was to explore the utility of rSO₂ values for warning of different types of decline.

Methods

This post-hoc analysis of the patient sample of a previously conducted clinical trial [12], was approved by the Ethics Committee of Hospital Clinic, Barcelona, Spain, on 22 June 2005 (Ref. 2569). We recruited patients of both sexes over the age of 65 years who were scheduled for total knee replacement under spinal anesthesia, applying the following exclusion criteria: a history of central nervous system disorder, recognized abnormalities in supraaortic branches, prior neurosurgery or use of medications acting on the central nervous system (tranquilizers, antidepressants, etc.). All patients were in American Society of Anesthesiologists class 1 or 2

and voluntarily signed their informed consent before enrollment.

Bilateral rSO₂ sensors were placed on the right and left sides of the forehead prior to spinal anesthesia. Values were continuously measured using near-infrared spectroscopy (INVOS 4100; Somanetics Inc, Troy, MI, USA). We analyzed rSO₂ behavior throughout the procedure in all patients. Oxygen desaturation cutoffs were defined as established in the literature in three ways, as follows: an absolute rSO₂ reading of <50% or a reduction of >20% or >25% of the patient's baseline rSO₂ [5,6,9,14-16] lasting ≥15 seconds [5,16]. Percentage desaturation from baseline was recorded in order to normalize rSO₂ data, following the method of Mille et al. [17] so that we could compare rSO₂ changes in any phase of the study between patients, given that inter-subject variability in rSO₂ values has been reported [3,18].

To evaluate learning and memory, which are predominantly left hemisphere functions, we used two instruments: the Auditory Verbal Learning Test [19] and the Wechsler Memory Scale, third edition [20]. To evaluate VM-EF performance, which reflects mainly right brain hemisphere activity, the following tests were included: the Digit Symbol-Coding [21] and Visual Reproduction subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale, third edition [20] and parts A and B of the Trail Making Test for sustained attention and mental flexibility, respectively [22].

Following Price et al. [13], we used reliable change scores to assess cognitive change from baseline to three months for each patient. These scores were calculated for each neuropsychological assessment by first computing the difference from baseline to three months for each subject, then computing the mean and SD of the change scores for a control group (55 controls, as described previously [12]), and finally standardizing the change score for the study patients by subtracting the control group's mean and dividing the result by the control group's SD. In this way, the scores of the controls were used to adjust for any learning effect in the study patients in the surgical group. We next formed composite scores for the VM-EF and memory indices. The severity of cognitive change was graded as mild, moderate, or severe based on the SDs of these composite scores. Mild decline was defined as a change of 1 SD, moderate as a change of 1.5 SD, and severe as ≥2 SDs.

Psychological state was also evaluated with instruments to measure symptoms of anxiety, depression, subjective perception, and neurosis, as follows: the Hospital Anxiety and Depression Scale [23], a health-related quality of life scale [24], and the neuroticism scale from of a modified version of the Eysenck Personality Questionnaire [25] (Appendix 1).

To test the hypothesis that desaturation might be related to specific neuropsychological test results reflecting

functions controlled from different parts of the brain, we divided the study population into four groups according to their three-month status: 1) patients with no signs of postoperative dysfunction detected by any neuropsychological test (no-change group), 2) patients with memory decline, 3) patients with VM-EF deficit, and 4) patients with psychological symptoms. We compared right and left rSO₂ trends between the no-change group and each of the other groups.

Patients were administered combined spinal–epidural anesthesia with 10 mg of 0.5% bupivacaine plus 10 mg of fentanyl. Midazolam (1–2 mg) was also administered for sedation. Postoperative patient-controlled analgesia was provided by means of a continuous infusion of 0.2% ropivacaine plus 2 mcg/ml of fentanyl. Dextropropofol was given at a dosage of 50 mg/8 h. Paracetamol was given as a rescue analgesic (1 g/8 h) if the patient assessed pain >3 on a visual analogue scale. This analgesic schedule was maintained for 48 hours.

Patient demographic characteristics were on record, as were durations of surgery, tourniquet induced ischemia, and motor block. Other variables recorded included blood loss, hemoglobin and transfusion requirements until discharge and hospital length of stay. C-reactive protein (CRP) levels were measured at hospital admission. Hemodynamic variables (blood pressure and heart rate), respiratory variables (respiratory rate, capnography, and oxygen saturation by pulse oximetry), and tympanic temperature were also measured.

All these data were recorded in the operating room for analysis at the following times: T1, prior to induction (baseline); T2, 10 min after spinal puncture; T3, just before inflating the tourniquet; T4–T6, 5 min, 15 min and 30 min, respectively, after inflating the tourniquet; T7, just before deflating the tourniquet; T8–T11, during reperfusion at 5 min, 10 min, 15 min, and at the end of surgery, respectively, after deflating the tourniquet; T12 and T13, postoperatively at 15 min and 30 min; and T14–T18, postoperatively every half hour for 3 hours (at 60, 90, 120, 150, and 180 min) during recovery from the motor block. These data sampling times were selected to coincide with expected periods of greater hemodynamic change during the surgical procedure and recovery. After induction of spinal anesthesia, nasal prongs were set in place to deliver 3 l/min of oxygen during surgery; the prongs were left in place until the next-to-last measurement in the recovery area.

Statistical analysis

This post-hoc analysis used data for a patient sample (n = 125) from a previously conducted clinical trial [12]; data were included for all patients who completed the neuropsychological tests three months after surgery.

The Fisher exact test was used to compare categorical values. To compare continuous variables recorded at a specific moment we used the t-test, and for longitudinal analysis we used a mixed models analysis of variance for repeated measurements, setting the (co)variance matrix to unstructured. To study correlations we used the Pearson method. Analyses were performed using SAS software, version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The level of significance was established at P < 0.05 in two-sided tests.

Results

Demographic characteristics (including sex and age, mean times, duration of hospital stay, and blood loss or transfusion requirements) are shown in Table 1. The control group was similar in gender (27 men, 28 women) and age (mean [SD] age, 74 [6.26] years).

The mean (SD) baseline absolute rSO₂ values in the study group were 65% (7.3%) (range, 44%–87%) for the right hemisphere and 65% (6%) (range, 47%–80%) for the left hemisphere. rSO₂ values for both hemispheres were seen to decrease over the course of study (P < 0.0001) (Figure 1), and the largest declines coincided with cuff deflation and reperfusion of the extremity. The mean right and left absolute rSO₂ values three hours after surgery (59.46% [95% confidence interval, 58.25%–60.66%] and 59.20% [95% confidence interval, 58.14%–60.27%], respectively) had not recovered to baseline levels (P < 0.001). No correlations between changes in rSO₂ and blood loss, hemodynamic or other respiratory variables were found.

Table 1 Patients' baseline demographic characteristics, laboratory findings, perioperative blood parameters and durations

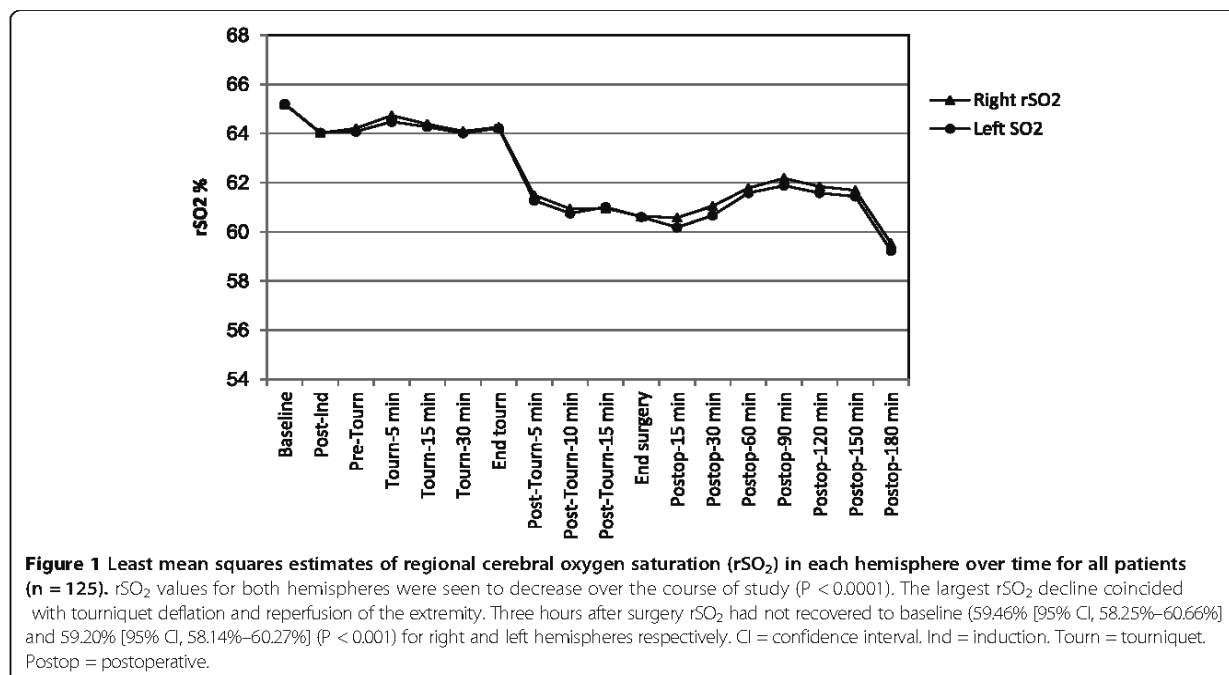
Gender, male/female (n)	29/96
Age (yr)	72.8 (4.5)
Weight (kg)	74.3 (11.8)
Height (cm)	157.9 (7.5)
ASA score (1/2) (%)	21.6/78.4
Tourniquet time (min)	61.1 (16.5)
Duration of surgery (min)	89.4 (20.3)
Motor block recovery time (min)	243.3 (48.5)
Baseline Hb (g/dL)	13.3 (1.1)
Day 4 Hb (g/dL)	9.2 (0.8)
Blood loss (% of total volume)	47.3 (17.7)
Transfused patients (%)	47.2
CRP >0.8 mg/dl (n [%])	32 (25.6%)
Length of hospital stay (d)	5.2 (1.1)

Results are presented as absolute number, percentage of 125 patients, or means (SD) in the units indicated.

ASA = American Society of Anesthesiologists.

CRP = C-reactive protein.

Hb = hemoglobin.



Baseline absolute rSO₂ values of <50% were observed only in two patients (in one hemisphere).

Absolute rSO₂ readings of <50% were observed throughout the procedure (Table 2). The baseline rSO₂ readings of patients who reached these low values were significantly lower (P < 0.0001) than those of patients without such severe desaturation, and they also had greater relative reductions from baseline in both hemispheres. Reductions of >20% or >25% below the patient's baseline rSO₂ were also observed throughout the procedure (Table 2).

Three months after surgery 75 patients (60%) had no sign of cognitive decline or psychological symptoms. Twenty-one patients (16.8%) had memory decline (15 mild, 4 moderate, 2 severe), three (2.4%) had VM-EF deficits (1 mild, 1 moderate, 1 severe), and only one (0.8%) showed a combined decline. Thirty-three patients (26.4%) had acquired psychological symptoms (depression, anxiety, or subjective complaints about memory or concentration) in isolation or in combination (P = 0.017). These symptoms were associated with measures of cognitive decline in eight patients (6.4%) (six patients with memory deficit, one patient with VM-EF deficit, and one patient with both types of decline). We excluded these eight patients from further analysis because they had a mixed pattern of memory decline, psychological symptoms or VM-EF decline.

We observed no differences in the baseline rSO₂ values of patients with only memory decline (15 patients) at three months and those with no change. Nonetheless, patients with memory decline showed greater asymmetry between left and right rSO₂ values over the course of the

Table 2 Absolute rSO₂ readings of <50% or a reduction of >20% or >25% below the patient's baseline rSO₂ observed during the procedure

rSO ₂	No. of patients n (% of 125)	Baseline rSO ₂ values		
		Mean (SD)	Range	P*
Right hemisphere				
Absolute value				
≥50%	99 (79.2)	66.7% (6.6%)	53%–78%	<0.0001
<50%	26 (20.8)	59.1% (6.5%)	44%–78%	
Reduction from baseline				
>20%	22 (17.6)			
>25%	11 (8.8)			
Left hemisphere				
Absolute values				
≥50%	103 (82.4)	66.4% (5.5%)	53%–80%	<0.0001
<50%	22 (17.6%)	59.9% (5.3%)	47%–70%	
Reduction from baseline				
>20%	20 (16)			
>25%	8 (6.4)			

*Comparison of baseline rSO₂ of patients who reached an absolute rSO₂ reading <50% and those who did not.
 rSO₂ = regional cerebral oxygen saturation.

study, evident in a significantly lower right-left ratio of rSO₂ mean values; their mean difference between the right and left rSO₂ values was also greater (Table 3) (range in difference, 1%–10.94%). Finally, the percentage of memory-decline patients who had right rSO₂ reductions of >25% from baseline was higher than in the group with no cognitive changes (P = 0.0226). Figure 2 compares the right and left rSO₂ values of patients with memory decline and without changes.

Only two patients had exclusively VM-EE decline, and their baseline rSO₂ values were similar to those of other patients. Neither of these two patients had rSO₂ levels <50% or reached desaturation levels of >20% over baseline. Over the course of their procedures, however, these patients did have fluctuating bilateral rSO₂ decreases (Figure 3) that were statistically significant (P < 0.001).

Patients with psychological symptoms had baseline rSO₂ values that were similar to those of patients with

no change. However, they were more likely to reach absolute rSO₂ values <50% in both hemispheres and have desaturation >20% from baseline in the left hemisphere than patients who were change-free (Figure 4). Patients reporting psychological symptoms also tended to have higher CRP plasma levels (P = 0.0603) (Table 3).

The only patient with combined decline (memory decline, altered VM-EE, and psychological symptoms) showed strikingly asymmetric left-right rSO₂ values throughout the procedure (range of change, 9%–11%); the left-hemisphere values were lower.

Blood loss differed between patients with no change and those with memory deficits (P = 0.0330), and more patients in the group with no change received transfusions than in the group with memory decline (P = 0.0456). Hemoglobin values at discharge from hospital were lower in patients without memory (P = 0.011) or psychological (P = 0.049) changes (Table 3).

Table 3 Clinical data in patients without neuropsychological changes compared to data for patients with memory decline or psychological symptoms

	No change (n = 75)	Memory decline (n = 15)	P*	Psychological symptoms (n = 25)	P*
Gender, male/female (%)	20/80	40/60	0.1756	24/76	0.7796
ASA score 1/2 (%)	21.3/78.7	13.3/86.7	0.7291	24/76	>0.999
Baseline right rSO ₂	65.71% (7.8%)	61.8% (9.2%)	0.0861	65.56% (6.8%)	0.9746
Baseline left rSO ₂	65.19% (6.2%)	64.13% (6.5%)	0.4149	65.64% (4.4%)	0.6908
Final right rSO ₂	59.99% (6.7%)	56.67% (6.8%)	0.1201	59.50% (6.7%)	0.7771
Final left rSO ₂	59.63% (6.8%)	58.93% (6.8%)	0.7311	58.29% (6.8%)	0.4201
Right rSO ₂ < 50% (n [%])	13 (17.3)	5 (33.3)	0.2845	7 (28)	0.3889
Right desaturation >20% (n [%])	14 (18.7)	4 (26.7)	0.7280	4 (16)	>0.999
Right desaturation >25% (n [%])	4 (5.3)	4 (26.7)	0.0226	3 (12)	0.3642
Left rSO ₂ < 50% (n [%])	13 (17.3)	1 (6.7)	0.4507	6 (24)	0.5612
Left desaturation >20% (n [%])	13 (17.3)	0 (0)	0.1171	6 (24)	0.5612
Left desaturation >25% (n [%])	5 (6.7)	0 (0)	0.5906	3 (12)	0.6771
Right-left ratio of rSO ₂ (n [%])	101.29 (6.17)	95.03 (8.51)	0.0005	100.46 (8.11)	0.2678
Mean right-left rSO ₂ difference	0.76 (4.16)	-2.87 (4.73)	0.0008	0.15 (4.66)	0.3498
Minimum temperature in °C	35.03 (0.78)	35.01 (0.75)	0.8163	34.88 (0.78)	0.4275
Mean temperature in °C	35.57 (0.72)	35.48 (0.67)	0.5459	35.44 (0.70)	0.4828
Blood loss (% of total volume)	47.33 (14.33)	38.89 (10.59)	0.0333	46.06 (21.43)	0.5950
Transfused patients (n [%])	37 (49.3)	3 (20)	0.0456	13 (52)	>0.999
No. of blood units transfused	0.81 (0.95)	0.33 (0.72)	0.0607	1 (1.08)	0.4638
Vasoactive drugs (atropine or ephedrine) (n [%])	20 (26.7)	4 (26.7)	>0.999	9 (36)	0.4438
Minimum perioperative Hb (g/dL)	8.72 (0.78)	9.19 (0.92)	0.0502	8.83 (1.19)	0.8146
Hb at discharge (g/dL)	9.09 (0.10)	9.67 (0.13)	0.0111	9.50 (0.18)	0.0491
CRP >0.8 mg/dl (n [%])	14 (18.6)	5 (33.3)	0.2531	10 (40)	0.0603

Data are presented as means (SD), unless otherwise stated on each row as percentage of patients or number and percentage of patients.

*Group with memory decline vs group with no changes, or group with psychological symptoms vs group with no changes.

ASA = American Society of Anesthesiologists.

CRP = C-reactive protein.

Hb = hemoglobin.

rSO₂ = regional oxygen saturation.

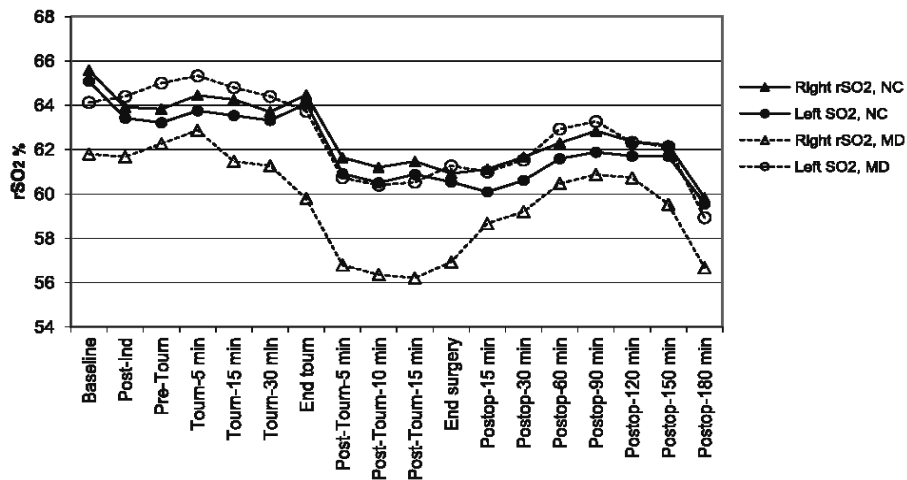


Figure 2 Least mean squares estimates of regional cerebral oxygen saturation (rSO₂) in each hemisphere over time in patients with no cognitive changes (NC) and in patients who developed memory decline (MD). Both right and left rSO₂ values decreased over the course of the procedure in both groups (P < 0.001). Patients with MD showed significant right-left asymmetry in rSO₂ values (P = 0.0012) as well as a significant mean right-left rSO₂ difference (P = 0.0034). Ind = induction. Tourn = tourniquet. Postop = postoperative.

Discussion

Unlike studies that have compared perioperative rSO₂ by focusing on the lowest value reached, regardless of hemisphere [5-7,26], we investigated the changes that occurred in each hemisphere independently and tested the hypothesis that they might be related to change detected by neuropsychological tests of functions governed by the right or left hemisphere.

A decrease in the right rSO₂ of >25% from baseline was observed throughout the procedure in patients with memory decline and was significantly greater than the rSO₂ decrease seen in patients without any cognitive impairment. Therefore, we emphasize this between-hemisphere asymmetry in rSO₂ value changes we found in patients with memory decline. As far as we know this trend has not been previously described.

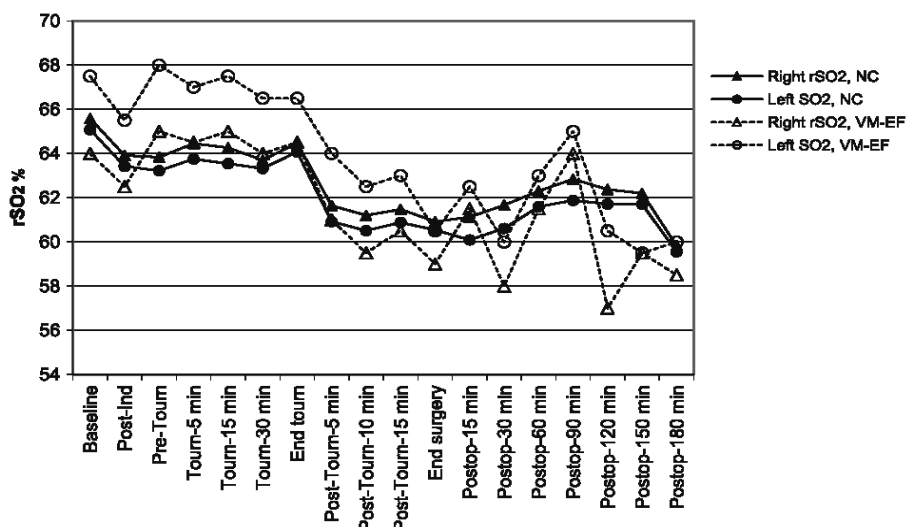


Figure 3 Least mean squares estimates of regional cerebral oxygen saturation (rSO₂) in each hemisphere over time in patients with no cognitive changes (NC) and in the two patients who developed only visual-motor and executive function (VM-EF) decline. Ind = induction. Tourn = tourniquet. Postop = postoperative.

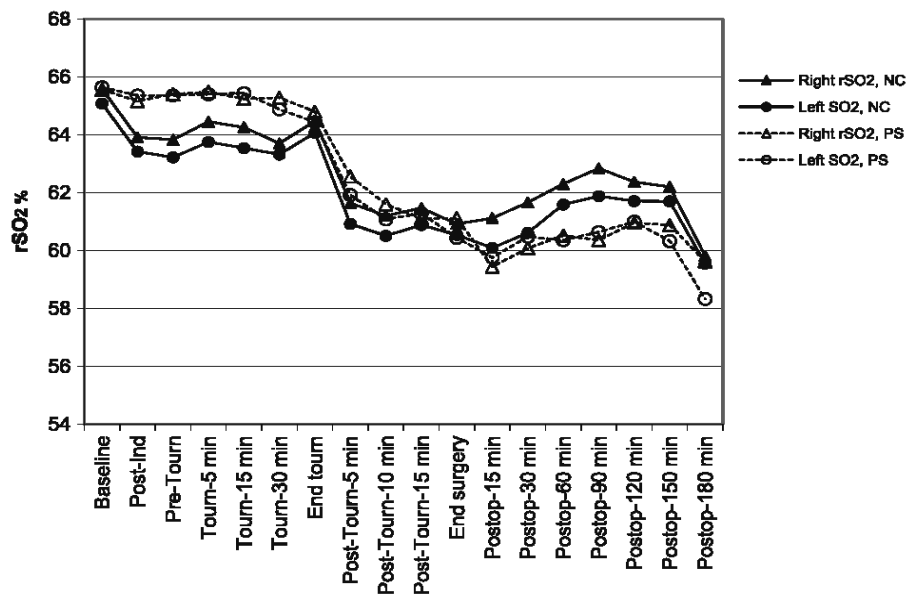


Figure 4 Least mean squares estimates of regional cerebral oxygen saturation (rSO₂) in each hemisphere over time in patients with no cognitive changes (NC) and in the patients who showed psychological symptoms (PS). The trend in rSO₂ desaturation over the course of surgery was significant ($P < 0.001$) in both groups; the between-group differences or between-hemisphere differences were not significant. Ind = induction. Tourn = tourniquet. Postop = postoperative.

The two patients with exclusively VM-EF impairment in our study showed remarkable fluctuations in rSO₂ values. Similarly, our only patient with combined impairment (simultaneously impaired memory, VM-EF, and subjective decline) had highly asymmetric right-left rSO₂ values throughout the procedure. In this particular patient, left values were lower. We suggest, that marked asymmetry in rSO₂ values may reflect an imbalance in brain oxygen consumption or delivery. Based on our small post-hoc analysis, we do not know what asymmetry cut-off might be reflected in specific types of cognitive decline.

Our findings indicate that impaired memory is evident three months after knee replace surgery in one out of six patients operated under spinal anesthesia. Moreover, we note that subjective psychological symptoms were detected at that time in patients without associated cognitive decline.

In our series, more patients had memory impairment (16.8%) than VM-EF impairment (2.4%) or combined decline (0.8%), consistent with the findings of Price et al. [13], who reported that 13.6% had detectable memory decline, 8.4% had executive function decline, and 2.9% a combination of both. The slight differences between their study and ours can be explained by population variability. We had designed our initial study [12] to have a population of patients with similar characteristics who were in relatively good health (ASA 1–2). They were operated on early in the morning [27,28] and were subject to the

same protocols for anesthesia and postoperative care. We excluded patients who underwent revision knee replacements or any other operation before the third neuropsychological test battery was administered. The different types of decline that we and Price et al. observed lead us to suggest that left hemisphere, where memory is predominantly processed, may be more clinically vulnerable than the right hemisphere, where activity related to VM-EF predominates. This hypothesis requires further prospective testing, however.

Thirty-three of our patients (26.4%) reported psychological symptoms on subjective scales at the three month follow-up. We find it interesting that for most of these patients no memory or VM-EF decline was detected by the instruments used. This finding of subjective complaints of memory and concentration difficulty unrelated to the appearance of POCD detected by specific instruments has also been reported by other authors [11,29–31]; in the study of Dijkstra et al. [31] the subjective impressions were still present at six-month follow-up in 17% of the patients.

Maze [32] suggested that the cognitive decline seen in the elderly after surgery might reflect an exacerbation of aging processes, further hypothesizing that a context of reduced cognitive reserve will favor the development of POCD. In Maze's opinion surgery or anesthesia can accelerate the mechanisms leading to age-related cognitive decline, as oxidative stress has been mentioned as a

likely cause of neurodegeneration in the elderly. Within the aging brain, there is a proinflammatory phenotype with up-regulation of markers such as interleukin 6 and CRP. In our study, presurgical CRP values did tend to be higher in the patients with memory decline or subjective symptoms than in patients without any type of dysfunction. The differences were not statistically significant, however, possibly because of our small sample size.

Complaints of memory loss are often the first and main warning of decline in cognitive reserve [33]. Baseline cerebral oxygen saturation diminishes with age, as does the response of oxygen saturation during activity in the brain hemispheres [34,35]. Patients presenting only psychological symptom complaints had no asymmetry or fluctuations in rSO₂ trends. However, more patients with subjective complaints reached absolute bilateral rSO₂ values <50% and left-sided desaturation of >20% below baseline than in the group with no changes.

Heringlake et al. [36] found that patients with low baseline rSO₂ values that do not increase with oxygen administration have higher rates of postoperative morbidity and mortality than patients who do respond to oxygen. In our study, patients with the lowest baseline rSO₂ values were at higher risk of further desaturation and were those who were most likely to reach an absolute reading of <50%, the level that seems to be indicative of cerebral ischemia and risk of neurologic complications [3,14,37]. Baseline low oxygen saturation might reflect the inability of cerebral tissues to absorb more oxygen in response to diminished supply [3]. Increasing oxygen delivery is one of the measures intended to improve cerebral desaturation; however, we did not explore the response of rSO₂ to oxygen administration in our initial trial [12], so these data were not available.

The first limitation of this post-hoc analysis is that the patient cohort was originally recruited for a randomized trial in the setting of a specific intervention [12]. However, the patients in the two groups had similar baseline characteristics and there was no clinically or statistically significant effect of temperature on the assessment of memory decline and psychological symptoms. Therefore, we felt that pooling the data for those randomized patients for use in this post-hoc analysis would be justified. Another limitation was that we recorded the baseline rSO₂ values before the patients were on supplemental oxygen. The incidence of relative desaturations would probably have been higher if baseline readings were taken with supplemental oxygen in place. However, this decision was consistent with the use of our use of the preanesthetic reading as the baseline, as in other studies [5,6,9,38]. Only Murkin and Arango [4] administered oxygen before the baseline reading.

Surprisingly, hemoglobin values at hospital discharge were lower in patients without changes even though more

patients received blood transfusion in these patients without impairment than in those with memory decline. We do not know the significance of this observation.

Conclusions

On the basis of our results we can suggest that the detection of asymmetry in perioperatively rSO₂ values should alert caregivers to the possibility of postoperative onset of memory decline. We saw impaired memory in almost 17% of our patients and almost 25% complained of psychological symptoms three months after total knee replacement under spinal anesthesia.

Appendix 1

Neurocognitive evaluation

Vocabulary (of the Wechsler Adult Intelligence Scale, version III [WAIS III]) [21]. This vocabulary subtest assesses words in long-term memory, giving a score that reflects intellectual level; performed only once, at baseline.

Learning and verbal memory

These tasks require language and function mainly depends on the dominant hemisphere (usually the left).

- Auditory Verbal Learning [19]: the patient is asked to remember as many words as possible from a list of 15. Immediate recall is requested and the average of five trials is recorded; a score for delayed, or medium-term memory, is also recorded.
- Memory Logic I-II (of the Wechsler Memory Scale, third edition [WMS III]) [20]. These subtests assess immediate memory recall of a prose text (subtest I) and medium-term memory recall (subtest II).

Visual-motor coordination and executive function

These tests involve visual-motor tracking, visual conceptual and visual organization and memory; these functions are predominantly related to the non-dominant hemisphere (usually the right).

- Digit Symbol-Coding (WAIS III) [21], tasks that make fine motor demands and assesses visual-manual coordination; it includes a speed component that assesses new learning ability, sustained attention, processing speed, and psychomotor speed.
- Trail Making Test (TMT-A and TMT-B) [22], tasks that evaluate motor and spatial organization skills in response to stimuli, performance speed, and sustained attention (TMT-A) as well as mental flexibility (TMT-B).
- Visual Reproduction I-II (WMS III) [20], tasks in which both immediate (I) and delayed (II) memory of visual content are tested.

Clinical examination of psychological state and dysfunction *Subjective complaints about memory or concentration*

The Cognitive Functioning Scale of the Spanish version of the Quality of Life in Epilepsy Inventory (version 1.0) adapted and validated for use in the Spanish population [24].

Neuroticism

An adapted Spanish version of the Eysenck Personality Questionnaire, validated for use in the Spanish population [25].

Anxiety and depression

Hospital Anxiety and Depression [23].

Abbreviations

CRP: C-reactive protein; POCD: Postoperative cognitive dysfunction; ISO_2 : Regional cerebral oxygen saturation; VM-EF: Visual-motor - executive function; ASA: American Society of Anesthesiologists; Hb: Hemoglobin; MD: Memory decline; NC: No changes; Postop: Postoperative; PS: Psychological symptoms; Tourn: Tourniquet

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

FS conceived the study, participated in its design and coordination, recruited and informed the patients, collected and interpreted data, and helped to draft the manuscript. MD and TB participated in design and data collection, analysis and interpretation. AB, MB, and IG recruited and informed the patients and participated in data collection. FT made substantial contributions to the statistical design, undertook the statistical analysis, interpreted the data, and helped to critically revise the manuscript. NF participated in the design and has been involved in drafting and revising the manuscript critically for important intellectual content; she has given final approval of the version to be published. All authors have read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

This study has been supported by a Spanish National Grant (FIS PI050066, principal investigator Dr. Fatima Salazar). No other financial support was received. The design, testing, statistical analysis, and English language editing of the manuscript were all covered by the aforementioned Spanish National Grant. We acknowledge Mary Ellen Kerans, who advised on English phrasing in some versions of the manuscript and provided the final edit, which was supported by the aforementioned grant.

Author details

¹Department of Anesthesia, Hospital Clinic de Barcelona, (Universitat de Barcelona), Barcelona, Spain. ²Department of Neuropsychology, Hospital Clinic de Barcelona, (Universitat de Barcelona), Barcelona, Spain. ³Statistics & Methodology Support Unit (USFM), IDIBAPS, (Hospital Clinic de Barcelona), Laboratory of Biostatistics & Epidemiology (Universitat Autònoma de Barcelona), Barcelona, Spain.

Received: 1 December 2013 Accepted: 14 July 2014

Published: 21 July 2014

References

- Owen-Reece H, Smith M, Elwell CE, Goldstone JC: **Near infrared spectroscopy.** *Br J Anaesth* 1999, **98**:418-426.
- Brady KM, Lee JK, Kibler KK, Smielewski P, Czosnyka M, Easley B, Koehler RC, Shaffner DH: **Continuous time-domain analysis of cerebrovascular autoregulation using near-infrared spectroscopy.** *Stroke* 2007, **38**:2818-2825.
- Casati A, Spreafico E, Putzu M, Fanelli G: **New technology for noninvasive brain monitoring: continuous cerebral oximetry.** *Minerva Anestesiol* 2006, **72**:602-625.
- Murkin JM, Arango M: **Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation.** *Br J Anaesth* 2009, **103**(BJA/PGA Suppl 1):i3-i13.
- Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, Proietti R, Tufano R, Danelli G, Fierro G, De Cosmo G, Servillo G, on behalf of the Collaborative Italian Study Group on Anesthesia in Elderly Patients: **Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia.** *Anesth Analg* 2005, **101**:740-747.
- Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, Proietti R, Tufano R, Montanini S, on behalf of the Collaborative Italian Study Group on Anaesthesia in Elderly Patients, Danelli G, Nuzzi M, Mentegazzi F, Torri G, Martani C, Spreafico E, Fierro G, Pugliese F, De Cosmo G, Aceto P, Servillo G, Monaco F: **Monitoring cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing general abdominal surgery: a prospective cohort study.** *Eur J Anaesthesiol* 2007, **24**:59-65.
- Yao FS, Tseng CC, Ho CY, Levin SK, Illner P: **Cerebral desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery.** *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004, **18**:552-558.
- Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM 3rd, Rodriguez AL, Magovern CJ, Zaubler T, Freundlich K, Parr G: **Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery.** *Ann Thorac Surg* 2009, **87**:36-44.
- Reents W, Muellges W, Franke D, Babin-Ebell J, Eler O: **Cerebral oxygen saturation assessed by near-infrared spectroscopy during coronary artery bypass grafting and early postoperative cognitive function.** *Ann Thorac Surg* 2002, **74**:109-114.
- Zheng F, Sheinberg R, Yee MS, Ono M, Zheng Y, Hogue CW: **Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring and neurologic outcomes in adult cardiac surgery patients: a systematic review.** *Anesth Analg* 2013, **116**(3):663-676.
- Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, Gravenstein JS: **Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery.** *Anesthesiology* 2008, **108**:18-30.
- Salazar F, Doñate M, Boget T, Bogdanovich A, Basora M, Torres F, Fàbregas N: **Intraoperative warming and postoperative cognitive dysfunction after total knee replacement.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2011, **55**:216-222.
- Price CC, Garvan CW, Monk TG: **Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery.** *Anesthesiology* 2008, **108**:8-17.
- Cho H, Nemoto EM, Yonas H, Balzer J, Scلابassi RJ: **Cerebral monitoring by means of oximetry and somatosensory evoked potentials during carotid endarterectomy.** *J Neurosurg* 1998, **89**:533-538.
- Hong SW, Shim JK, Choi YS, Kim DH, Chang BC, Kwak YL: **Prediction of cognitive dysfunction and patients' outcome following valvular heart surgery and the role of cerebral oximetry.** *Eur J Cardiothorac Surg* 2008, **33**:560-565.
- Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias J, Cleland A, Schaefer B, Irwin B, Fox S: **Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study.** *Anesth Analg* 2007, **104**:51-58.
- Mille T, Tachimiri ME, Klersy C, Ticozzelli G, Bellinzona G, Bланgetti I, Pirrelli S, Lovotti M, Odero A: **Near infrared spectroscopy monitoring during carotid endarterectomy: which threshold value is critical?** *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004, **27**:646-650.
- Kishi K, Kawaguchi M, Yoshitani K, Nagahata T, Furuya H: **Influence of patient variables and sensor location on regional cerebral oxygen saturation measured by INVOS 4100 near-infrared spectrophotometers.** *J Neurosurg Anesthesiol* 2003, **15**:302-306.
- Rey A: *Lexamen clinique en psychologie.* Paris: Presses Universitaires de France; 1964.
- Wechsler D: *Wechsler Memory Scale-Third Edition.* San Antonio: The Psychological Corporation; 1997.
- Wechsler D: *WAIS-III escala intelectual de Wechsler para adultos, manual técnico.* Madrid: TEA Ediciones; 1999.
- Reitan R: *Trail Making Test: Manual for Administration, Scoring, and Interpretation.* Bloomington: Indiana University; 1956.
- Zigmond AS, Snaith RP: **The hospital anxiety and depression scale.** *Acta Psychiatr Scand* 1983, **67**:361-370.
- Torres X, Arroyo S, Araya S, de Pablo J: **The Spanish version of the Quality-of-Life in epilepsy inventory (QOLIE-31): translation, validity, and reliability.** *Epilepsia* 1999, **40**:1299-1304.

25. Eysenck HJ, Eysenck SBG: *Cuestionario revisado de la personalidad de Eysenck (EPQ-R)*. Madrid: TEA Ediciones; 1997.
26. Kazan R, Bracco D, Hemmerling TM: **Reduced cerebral oxygen saturation measured by absolute cerebral oximetry during thoracic surgery correlates with postoperative complications.** *Br J Anaesth* 2009, **103**:811–816.
27. Torossian A: **Thermal management during anaesthesia and thermoregulation standards for the prevention of inadvertent perioperative hypothermia.** *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008, **22**:659–668.
28. Rasmussen LS, O'Brien JT, Silverstein JH, Johnson TW, Siersma VD, Canet J, Jolles J, Hanning CD, Kuipers HM, Abildstrom H, Papaioannou A, Raeder J, Yli-Hankala A, Sneyd JR, Muñoz L, Moller JT, for the ISPOCD investigators: **Is peri-operative cortisol secretion related to post-operative cognitive dysfunction?** *Acta Anaesthesiol Scand* 2005, **49**:1225–1231.
29. Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, Houx P, Korttila K, Kuipers HM, Hanning CD, Siersma VD, Kristensen D, Canet J, Ibañez MT, Moller JT, for the ISPOCD2 investigators: **Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients.** *Anesthesiology* 2002, **96**:1351–1357.
30. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT, the ISPOCD group: **The assessment of postoperative cognitive function.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2001, **45**:275–289.
31. Dijkstra JB, Houx PJ, Jolles J: **Cognition after major surgery in the elderly: test performance and complaints.** *Br J Anaesth* 1999, **82**:867–874.
32. Maze M: **Taking the lead in research into postoperative cognitive dysfunction.** *Anesthesiology* 2008, **108**:1–2.
33. Grady CL: **Cognitive neuroscience of aging. Review.** *Ann N Y Acad Sci* 2008, **1124**:127–144.
34. Jayakar A, Dunoyer C, Rey G, Yaylali I, Jayakar P: **Near-infrared spectroscopy to define cognitive frontal lobe functions.** *J Clin Neurophysiol* 2005, **22**:415–417.
35. Kwee IL, Nakada T: **Dorsolateral prefrontal lobe activation declines significantly with age—functional NIRS study.** *J Neural* 2003, **250**:525–529.
36. Heringlake M, Garbers C, Käbler JH, Anderson I, Heinze H, Schön J, Berger KU, Dibbelt L, Sievers HH, Hanke T: **Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery.** *Anesthesiology* 2011, **114**:58–69.
37. Edmonds HL Jr, Ganzel BL, Austin EH 3rd: **Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery.** *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004, **8**:147–166.
38. Fudickar A, Peters S, Stapelfeldt C, Serocki G, Leiendecker J, Meybohm P, Steinfath M, Bein B: **Postoperative cognitive deficit after cardiopulmonary bypass with preserved cerebral oxygenation: a prospective observational pilot study.** *BMC Anesthesiol* 2011, **11**:1–6.

doi:10.1186/1471-2253-14-58

Cite this article as: Salazar et al.: Relationship between intraoperative regional cerebral oxygen saturation trends and cognitive decline after total knee replacement: a post-hoc analysis. *BMC Anesthesiology* 2014 **14**:58.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



